

ZUR BEDEUTUNG DER ZENTRALEN
PONTINEN MYELINOLYSE
(UNTERSUCHUNGEN AN 100 GEHIRNEN
CHRONISCHER ALKOHOLIKER IM FORENSISCHEN
OBDUKTIONSGUT)

KARIN NEUMANN

1987

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0108

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Spann

**ZUR BEDEUTUNG DER ZENTRALEN PONTINEN MYELINOLYSE
(UNTERSUCHUNGEN AN 100 GEHIRNEN CHRONISCHER ALKOHOLIKER
IM FORENSISCHEN OBDUKTIONSGUT)**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Karin Neumann
aus
Neumarkt-St. Veit

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. H. Bratzke

Mitberichterstatter : Prof. Dr. W. Eisenmenger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter :

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 21. 1. 19 88

M e i n e n E l t e r n

Zur Bedeutung der zentralen pontinen Myelinolyse
(Untersuchungen an 100 Gehirnen chronischer Alkoholiker im
forensischen Obduktionsgut)

Übersicht

1. Einleitung
2. Fragestellung und Zielsetzung
3. Untersuchungsgut und Methode
- 3.1. Zusammensetzung des Untersuchungsgutes
4. Ergebnisse
 - 4.1. Fallbericht
 - 4.2. Befunde der gerichtlichen Leichenöffnung
 - 4.2.1. Gehirn
 - 4.2.2. Hirnstamm
 - 4.2.3. übrige Organbefunde
5. Diskussion
 - 5.1. Historische Bemerkungen
 - 5.2. Stadieneinteilung
 - 5.3. Häufigkeit
 - 5.4. Geschlechts- und Altersverteilung
 - 5.5. Ätiologie
6. Zusammenfassung
7. Quellenverzeichnis
8. Danksagung
9. Lebenslauf

1. Einleitung

Unter zentraler pontiner Myelinolyse (Synonym: "CPM" *) versteht man eine symmetrische schmetterlingsförmige Entmarkung im dorsalen oralen Brückenfuß des Hirnstamms. Charakteristisch ist die ziemlich scharf begrenzte elektive Entmarkung bei weitgehender Erhaltung des Parenchyms, der Nervenzellen und Axonzyylinder, ohne entzündliche Veränderungen (1, 86, 87).

Die früheste Erwähnung findet sich bei LÜTHY (1931), der bei einer Patientin mit Morbus Wilson über eine zentrale Markscheidenauflösung in der Art einer CPM berichtete, ohne den Befund zunächst in das Krankheitsbild einordnen zu können.

Die erste ausführliche Darlegung aus neuropathologischer Sicht stammt von ADAMS, VICTOR und MANCALL, die 1959 vier einschlägige Fälle beschrieben und den Begriff "Zentrale pontine Myelinolyse" prägten.

Seitdem ist in der überschaubaren Literatur über insgesamt 175 Fälle mit autopsisch gesicherter zentraler pontiner Myelinolyse berichtet worden (71), wobei die Erkenntnisse über die, die CPM begleitenden pathologischen Befunde erweitert wurden (15).

Die Ätiologie der CPM ist noch weitgehend unklar, wobei einige verschiedenartige Mechanismen für möglich gehalten werden. Diskutiert werden exogene und endogene, in ihrer Struktur noch weitgehend unbestimmte Stoffwechselprodukte (58), insbesondere bei schweren Leberfunktionsstörungen, bei Pankreasdysfunktionen und akuter hämorrhagischer Pankreatitis (15), bei chronisch konsumierenden Krankheiten wie Neoplasien und Leukämie und ernährungsbedingten Störungen (15). Nach neuesten Vorstellungen kommt Elektrolytstörungen, vor allem

* im angloamerikanischen Schrifttum als "central pontine myelinolysis", im französischen als "myélinolyse centropontine", im spanischen als "mielinólisis póntina central", im russischen als "mielinoliz varolieva mosta" bezeichnet



der Hyponatriämie und abnormer Serumosmolalität, oft auch iatrogen hervorgerufen durch forcierten Ausgleich einer Elektrolytentgleisung im Rahmen intensivtherapeutischer Maßnahmen die entscheidende Rolle zu (61, 66).

Eine direkt toxische Wirkung des Alkohols wird nicht angenommen, auch wenn die häufige Korrelation zwischen der CPM und chronischem Alkoholismus zunächst in diese Richtung weist (ADAMS et al. 1959, ROSMAN et al. 1966, SHURLIFF et al. 1966, SEITELBERGER und GROSS 1968, KOSAKA et al. 1970, DEMANET 1971, POSER 1973, OKEDA 1974, BHAGAVAN et al. 1976, STOCKARD et al. 1976, CAMBIER et al. 1977, LEVITT und SHENKER 1979, LOZHNIKOVA 1979, MESSERT et al. 1979, TORVIC et al. 1982, WERDER et al. 1982, NORENBURG 1983, AKAI und HATTORI 1984, ODA et al. 1984, YEOW und TIJA 1984, AKAI et al. 1985, PFISTER et al. 1985, HAAN und DEPPE 1986).

Entgegen der ursprünglichen Auffassung von ADAMS et al. (1959) sind in Einzelfällen nicht nur die zentralen Ponsabschnitte betroffen, sondern es finden sich auch extrapontine Entmarkungsherde in den tiefen Schichten der Hirnrinde, dem Putamen, dem Thalamus, den Corpora geniculata lateralia, sowie in der Medulla oblongata und im Rückenmark (BERRY und OLSZEWSKI 1963, KLAVINS 1963, SHIRAKI et al. 1964, MATSUOKA et al. 1965, SHERINS und VERITY 1968, KOSAKA et al. 1970, MONTEIRO 1971, WILDI 1973, FINLAYSON et al. 1973, BHAGAVAN et al. 1976, TOMLINSON et al. 1976, CAMBIER et al. 1977, WRIGHT et al. 1979, THOMPSON et al. 1981, GOLDMAN und HOROUPIAN 1981, ZEGERS de BEYL et al. 1983, ODA et al. 1984, PFISTER et al. 1985, ZWICK et al. 1985).

Mit der Einführung computer-tomographischer Untersuchungsverfahren mit hoher Auflösdichte war es seit 1979 möglich, hypodense Herde im Hirnstamm zu diagnostizieren, die aufgrund der Lokalisation und Klinik als Korrelate der zentralen pontinen Myelinolyse aufgefaßt werden (ANDERSON et al. 1979,

TELFER und MILLER 1979, THOMAS 1979, YUFE et al. 1980, LOIZOU und ROKOS 1981, THOMPSON et al. 1980, GERBER et al. 1983, HAZRATJI et al. 1983, SZTENCEL et al. 1983, LARRUE et al. 1984, MARRA 1984, NAKADA und KNIGHT 1984, ROSENBLUM et al. 1984, SCHROTH 1984, STAM et al. 1984, YEOW und TIJA 1984, ALBERCA et al. 1985, PFISTER et al. 1985).

Auch mit neuesten nuklearmagnetischen Resonanzverfahren (NMR) wurden derartige Herde befundet (9, 14, 114), wobei der pathologisch-anatomische Nachweis, daß die Ausfälle tatsächlich im gesamten Umfang Entmarkungsherden im Sinne der CPM und nicht etwa einem perifokalem Ödem entsprechen, noch aussteht.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Um der Frage nachzugehen, ob die zentrale pontine Myelinolyse bei Todesfällen chronischer Alkoholiker eine übergeordnete Rolle spielt und um zu überprüfen, ob dieses auch für das forensische Sektionsgut von Bedeutung ist, wurden systematische morphologische Untersuchungen an Gehirnen von 100 chronischen Alkoholikern durchgeführt.

3. Untersuchungsgut und Methode

Ausgangspunkt war das Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians Universität München in der Zeit von November 1984 bis März 85.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 690 gerichtliche Leichenöffnungen durchgeführt, dabei wurde in 100 Fällen (14,5 %) aufgrund der Angaben der Kriminalpolizei (die Aussagen von Familienangehörigen, Nachbarn, Berufskollegen und Hausarzt eingeschlossen) von einem chronischem Alkoholismus zu Lebzeiten ausgegangen.

In die Untersuchung wurden nur Personen mit mindestens zwei-

jähriger exzessiver Trinkdauer aufgenommen und bei der Auswahl ein besonderes Augenmerk auf das Vorliegen von daraus resultierenden Störungen im sozialen und beruflichen Umfeld gelegt. Zusätzlich wurden auch Kriterien wie Verwahrlosung, Obdachlosigkeit, Berufslosigkeit, vorzeitige Berentung, Entziehungskuren neben pathologischen Anzeichen von Trunksucht (Leberbefund) herangezogen.

Über die Zusammensetzung des Sektionsgutes und Befunde geben Tab. 1 und Abb. 1 Auskunft.

Bei der Sektion wurde das Gehirn (nach Virchow) entnommen, gewogen und in üblicher Weise zerlegt, wobei der Hirnstamm mit Kleinhirn zunächst im Ganzen belassen und 8 - 10 Tage in 4 %igem Formaldehyd fixiert wurde.

Nach Feststellung des Gewichts wurde das Kleinhirn an den Kleinhirnstielen abgetrennt und der Hirnstamm* durch frontale Schnitte im Abstand von 5 mm zerlegt.

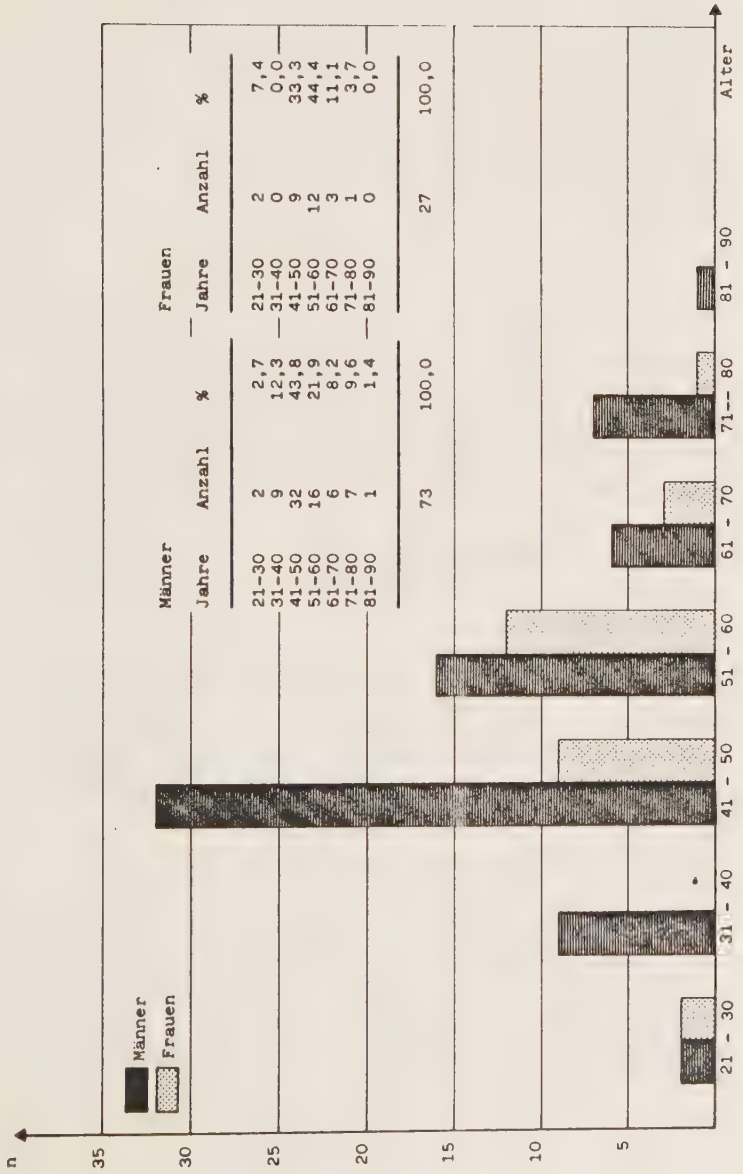
Von dem Pons wurde jeweils der frontale Schnitt in Höhe des Abganges der Nervi trigemini histologisch untersucht, die übrigen Hirnstammabschnitte zunächst weiter asserviert. Bei der Nachuntersuchung wurden Breite und Höhe des betreffenden Ponsabschnittes gemessen und eine makroskopische Beurteilung der Schnittflächen vorgenommen.

Die Präparate wurden zunächst nach Klüver-Barrera gefärbt. Nach Durchsicht sämtlicher Schnitte wurden von ausgewählten Fällen zusätzliche Färbungen (HE, Sudan, Holzer, Bodian, PAS) und weitere Spezialfärbungen zur Darstellung der Markscheiden angefertigt.

Von CPM-positiven Fällen wurden die übrigen Hirnstammabschnitte sowie die bei der Obduktion asservierten Gehirnteile (Frontalhirn, Kerngebiete, Hinterhauptspol) nachuntersucht.

* Mit "Hirnstamm" sind Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata gemeint

Abb. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Untersuchungsgutes



3.1. Zusammensetzung des Untersuchungsgutes

Insgesamt handelte es sich um 73 Männer und 27 Frauen im Alter von 29 - 88 Jahren (im Mittel 49,9 Jahre), die Altersverteilung ergibt sich aus Abbildung 1. In der Gruppe der 21 - 30jährigen waren die Frauen mit 7,4 % stärker vertreten als die Männer mit 2,7 %. In der nächsten Altersgruppe (31 - 40 Jahre) dagegen nur Männer (12,3 %). Der Hauptteil der männlichen Personen mit 43,8 % fand sich in der Altersstufe der 41 - 50jährigen, bei den Frauen waren es 33,3 %. Zwischen 51 und 60 Jahren fanden sich relativ gesehen mit 44,4 % mehr Frauen als Männer (21,9 %). In der 7. Dekade waren Frauen mit 11,1 % und Männer mit 8,2 % etwa gleichstark vertreten. In der nächsten Altersklasse lag der weibliche Anteil mit 3,7 % unter dem männlichen (9,6 %) Alter. Der älteste Alkoholiker war 88 Jahre alt, der jüngste 29 Jahre (bei den Frauen 72 Jahre, bzw. 29 Jahre).

Tabelle 1 - Familienstand

Stand	Anzahl	%	Anzahl	%
ledig	26	35,6	5	18,5
verheiratet	22	30,1	14	51,9
verwitwet	8	11,0	5	18,5
geschieden	17	23,3	3	11,1
	73	100,0 %	27	100,0 %

Beim Familienstand (Tab. 1) zeigt sich, daß etwa ein Drittel der Betreffenden verheiratet, ein weiteres (31 %) ledig und etwa jeder 5. geschieden war.

Bei den Tätigkeiten (Tab. 2) lag die Quote der berufs- und arbeitslosen Männer bei 16,4 %. 50,6 % der Männer waren bis zum Zeitpunkt des Todes berufstätig. Bei den Frauen überwogen Hausfrauen (44,4 %) und Angestellte (37 %), weitere Angaben siehe Tab. 2.

Tabelle 2 - Berufsverteilung

Geschlecht	Beruf	Anzahl	%
	Selbständiger	5	6,8
	Angestellter	15	20,5
	Arbeiter	10	13,7
	Hilfsarbeiter	7	9,6
	Rentner	10	20,5
	Frührentner	13	17,8
	Soldat	1	1,4
	arbeitslos/ berufslos	12	16,4
		73	100,0 %
	Angestellte	10	37,0
	Hausfrau	12	44,4
	Prostituierte	1	3,7
	Rentnerin	3	11,1
	Frührentnerin	1	3,7
		27	100,0 %

Blut- und Harnalkoholbestimmungen wurden vorwiegend bei Verkehrsunfällen und Unglücksfällen durchgeführt. Über die Höhe des Alkoholisierungsgrades geben die Tab. 4 und 5 Auskunft. Bei 6 Fällen wurde eine Blutalkoholbestimmung nicht mehr durchgeführt, da sie wegen der längeren Überlebenszeit

nicht mehr sinnvoll schien, in weiteren 16 Fällen war bei der Obduktion darauf verzichtet worden.

In der Hälfte der 78 untersuchten Fälle war von keiner nennenswerten Alkoholisierung (0,5 ‰) auszugehen, in den anderen lag dagegen eine gering- bis stärkergradige Alkoholisierung vor (Tab. 4, 5).

Die maximale Blutalkoholkonzentration betrug 5,15 ‰ bei den Männern und 3,49 ‰ bei den Frauen, die maximale Harnalkoholkonzentration 5,59 ‰ bzw. 3,58 ‰.

Es wurde versucht, die Trinkdauer aufgrund der kriminalpolizeilichen Angaben näher einzugrenzen. Diese sind jedoch mit Vorbehalt zu werten, da sie meist auf subjektiven Angaben von Angehörigen und Nachbarn gegenüber der Polizei beruhten. Aus Tab. 6 geht hervor, daß nur in 50 Fällen genauere Informationen zur Trinkdauer vorlagen. Die Mindesttrinkdauer betrug 2 Jahre, die höchste 24 Jahre, der Durchschnitt lag bei 9,3 Jahren.

Überwiegend wurden die Betroffenen tot aufgefunden (46 % in der Wohnung, 9 % im Freien), 6 % sind im Krankenhaus verstorben, Verkehrsunfällen erlagen 8 %, 15 % fielen Unglücksfällen zum Opfer und 16 % kamen durch Selbsttötung zu Tode (Tab. 3).

Tabelle 3 - Umstände

Umstand	Anzahl	%	Anzahl	%
Wohnungstod	30	41,1	16	59,2
Tod in der Öffentlichkeit	7	9,6	2	7,4
Tod im Krankenhaus	3	4,1	3	11,1
Selbsttötung	15	20,6	1	3,7
Verkehrsunfall	6	8,2	2	7,4
Unglücksfall	12	16,4	3	11,1
	73	100,0 %	27	100,0 %

Tabelle 4 - Blutalkoholkonzentration (n = 78)

Konzentration (‰)	Anzahl	%
unter 0,1	35	44,9
bis 0,5	4	5,2
" 1,0	3	3,9
" 1,5	9	11,7
" 2,0	5	6,5
" 2,5	6	7,8
" 3,0	6	7,8
" 3,5	7	9,1
" 4,0	1	1,3
" 4,5	0	0,0
" 5,0	1	1,3
" 5,5	1	1,3
	78	100,0 %

Tabelle 5 - Harnalkoholkonzentration (n = 67)

Konzentration (‰)	Anzahl	%
unter 0,1	20	30,0
bis 0,5	9	13,5
" 1,0	4	6,0
" 1,5	2	3,0
" 2,0	4	6,0
" 2,5	5	7,5
" 3,0	3	4,5
" 3,5	7	10,5
" 4,0	7	10,5
" 4,5	2	3,0
" 5,0	1	1,5
" 5,5	0	0,0
" 6,0	2	3,0
" 6,5	1	1,5
	67	100,0 %

Tabelle 6 - Trinkdauer

Trinkdauer/Jahre (n = 50)

	Anzahl	%
bis 5	8	16
bis 10	20	40
bis 15	15	30
bis 20	2	4
bis 25	5	10
	50	100 %

In einigen Fällen waren Angaben aus der Vorgeschichte mit Hinweis auf bestehende Krankheiten oder andere Umstände aus den Akten zu entnehmen. So ergaben sich Hinweise für einen Medikamentenmißbrauch in 4 Fällen, für Anfallsleiden in 5 Fällen.

Ein Klinikaufenthalt in den letzten 6 Monaten vor dem Ableben war 7 mal angegeben, Einzelheiten waren im nachhinein nicht mehr in Erfahrung zu bringen.

Von 100 Alkoholikern hatten sich soweit bekannt 8 zu Lebzeiten einer Entziehungskur unterzogen. 23 wiesen Zeichen von Verwahrlosung auf und 24 waren obdachlos.

In 6 Fällen erfolgte eine Einlieferung in ein Krankenhaus, wo nach meist kürzerer Behandlungsdauer (Tab. 7) der Tod eintrat, ohne daß die Todesursache für den behandelnden Arzt ersichtlich war (Angabe im Leichenschauschein "Nicht geklärt" bzw. "Nicht natürlicher Tod").

Tabelle 7 - Überlebenszeiten

Überlebenszeiten (n = 6)

Anzahl

bis 2 Stunden	1
bis 1 Tag	2
bis 1 Monat	1
mehr als 1 Monat	2

6

Zur Todesursache wurden die Angaben des Obduzenten* in den Sektionsprotokollen übernommen (Tab. 8). Demnach waren 47 % als "Natürlicher Tod", 44 % als "Nicht natürlicher Tod" einzustufen und in 9 % der Fälle blieb die Todesursache unklar.

* Den Herren Prof. Spann, Prof. Liebhardt., Prof. Eisenmenger etc. sei auch an dieser Stelle für die Unterstützung bei der Materialsammlung gedankt

Tabelle 8 - Todesursachen (n = 100)

<u>Natürlicher Tod (47 %)</u>	Anzahl
stenosierende Coronarsklerose	9
frischer Herzinfarkt	1
Coronarthrombose	1
Herzbeuteltamponade bei Infarkt	1
Cardiomyopathie	1
Herzhypertrophie	3
Rechtsherzversagen	1
Lipomatosis cordis destruens	4
Lungenembolie	3
Lungentuberkulose	2
Blutaspiration bei Bronchialcarcinom	2
Pneumonie, eitrige Bronchitis	12
Ösophagusvarizenblutung	1
Leberversagen bei Zirrhose	2
Lebercarcinom	1
Hirnbasisaneurysmaruptur	1
Hirnmassenblutung	1
Wernicke Enzephalopathie	1
	47
<u>Nicht natürlicher Tod (44 %)</u>	Anzahl
Selbsttötung:	
Medikamentenintoxikation	3
Kohlenmonoxidvergiftung	5
Strom	1
Ertrinken	1
Erhängen	6
Verkehrsunfall:	
Fußgänger/Kfz	7
Überrollen	2
Unglücksfall:	
Aspiration bei Alkoholisierung	6
Schwelbrand, Kohlenmonoxidvergiftung	2
Sturz	8
Ertrinken/Badewanne	2
Unterkühlung	1
	44
<u>Todesursache unklar (9 %)</u>	9

4. Ergebnisse

Bei der systematischen Untersuchung von 100 Hirnstämmen chronischer Alkoholiker war nur in einem Fall eine deutlich ausgeprägte zentrale pontine Myelinolyse nachzuweisen. Bei der mikroskopischen Durchsicht wiesen einige Fälle unspezifische Veränderungen im Sinne einer Hirnatrophie oder Gliose geringeren Grades auf, die dem Erscheinungsbild der "diffusen glialen Dystrophie" nach SEITELBERGER (1973) zuzuordnen waren. Diese Fälle wurden aber nicht als "zentrale pontine Myelinolyse" gewertet, da sich in keinem der Fälle eine, auch nur geringgradige Entmarkung im zentralen Brückenfußbereich zeigte.

Nachstehend seien von dem einen nachgewiesenen Fall einer zentralen pontinen Myelinolyse die wichtigsten pathologisch-anatomischen Befunde, sowie die Angaben zur Vorgeschichte, soweit sie zu eruieren waren, ausführlicher dargestellt.

4.1. Fallbericht

Der 45jährige Hilfsarbeiter wurde im Badezimmer am Abflußrohr mit einem Elektrokabel erhängt aufgefunden, er soll zuvor mehrmals Selbsttötungsabsichten geäußert haben, war bis zuletzt berufstätig und hatte sämtliche sozialen Beziehungen bis auf den Kontakt mit einem Arbeitskollegen abgebrochen. Nach Angaben dieses Kollegen soll sich der Betreffende 3-4mal pro Woche im "Vollrausch" befunden haben. Nach Aussage der geschiedenen Ehefrau bestand die Alkoholabhängigkeit seit mehr als 9 Jahren, doch hätten weder sie noch ihre 3 Söhne seit der Scheidung (1977) Kontakt zu dem nunmehr Verstorbenen gehabt.

4.2. Befunde der gerichtlichen Leichenöffnung (GS 2082/84)

Circa 10 mm breite, zirkuläre, zur Nackenmitte hin ansteigende Strangfurche am Hals. Blutunterlaufene Brüche beider Kehlkopfhörner und des rechten Zungenbeinkörpers. Keine Stauungsblutaustritte ("typisches Erhängen").

4.2.1. Gehirn (Gewicht: 1500 g)

Makroskopische Begutachtung

Mäßiggradige Hirnatrophie, geringes Ödem, Hydrozephalus internus, zartes Schlagadersystem, keine frischen oder älteren Erweichungsherde, kein Hinweis für frische oder alte Traumatisierung.

4.2.2. Hirnstamm

Makroskopische Beurteilung

Im zentralen Ponsbereich unscharf begrenzte circa 7 x 5 mm große graubraune Verfärbung, die sich nach oral bis zum ponto-mesencephalen Übergang, nach caudal bis in das hintere Pons-Drittel verfolgen läßt, jeweils mit kegelförmig ausgeprägter Verjüngung (Abb. 3 a und b).

Das Ausmaß der Veränderung umfaßt nach mathematischer Flächenberechnung ca. 7,7 % des Brückenquerschnittes.

Mikroskopische Beurteilung

Auf dem frontalen Schnitt durch den Pons in Höhe des Abgangs der Nn. trigemini zeigt sich eine annähernd symmetrische Entmarkungszone in den zentralen Abschnitten mit ausgeprägter Abräumreaktion, in Zentrum des Herdes völliger Markscheidenverlust, in der Randzone partiell und diskontinuierlich erhaltene Markfasern (Abb. 4 a und b, 6 a). In der Pettfärbung

(Sudan II) zahlreiche Fettkörnchenzellen, besonders dicht im Bereich der Abbauzone (Abb. 4 a und b, 5 a), häufig mit manschettenartiger Ummantelung der Gefäße (Abb. 5 b).

Die Nervenzellen sind im Myelinolyse-Bereich noch weitgehend erhalten (Abb. 5 b, Pfeile), ebenso in der isolierten Darstellung nach KELEMEN die Axone bis in den zentralen Zerfallsbereich (Abb. 6b). In den Nn. trigemini, knapp nach dem pontinen Abgang, fanden sich ausgeprägte perivaskulär angeordnete Rundzellinfiltrate (Abb. 6 b), ansonsten aber kein Anhalt für ein entzündliches Geschehen.

Mikroskopische Beurteilung der übrigen Hirnabschnitte

Bei der feingeweblichen Betrachtung wies die Hirnrinde des **Frontalhirns** eine gleichmäßige Struktur auf, mit geringer diffuser Gliavermehrung und vakuolig aufgetriebenen Gliazellen.

Im **Hinterhauptslappen** zeigten sich ebenfalls stellenweise aufgeblähte Gliazellen überwiegend in den inneren Rindenschichtlagen.

Auch im **Marklager** fielen die Zellen immer wieder durch kleinere bis größere Vakuolenbildungen auf, Entmarkungsherde waren aber nicht zu erkennen.

In der Innenschicht des **Kerngebietes** zeigten sich zahlreiche kleinere Kapillaren und Gliazellen, letztere zum Teil in Knötchen dicht beieinanderliegend.

In der weißen Substanz waren zahlreiche Gliazellen vakuolig aufgetrieben.

Die Rindenschicht des **Kleinhirns** wies eine regelrechte Ausprägung mit ausreichend vorhandenen Purkinje-Zellen auf. Im Marklager fanden sich zum Teil diffuse, mäßig scharf begrenzte Aufhellungsbezirke.



Abb. 3a

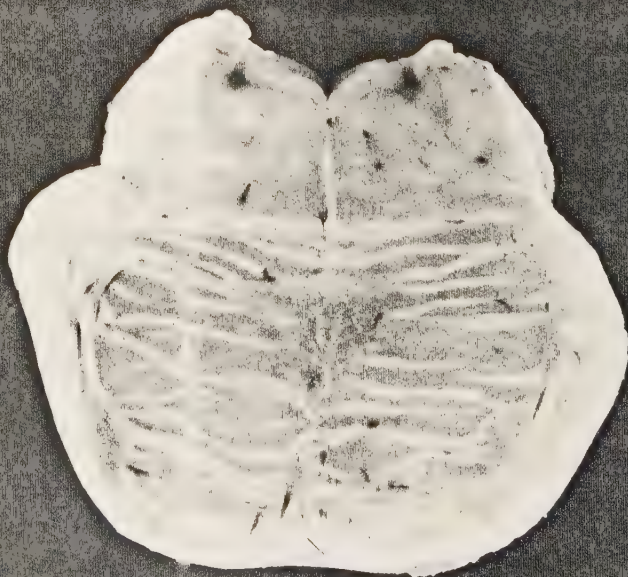
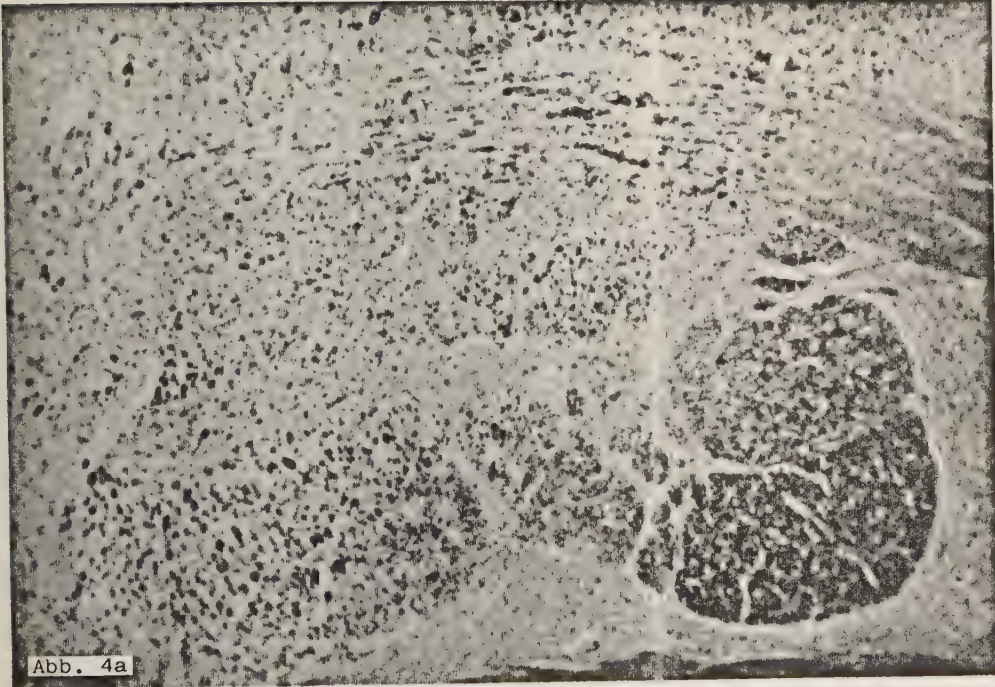
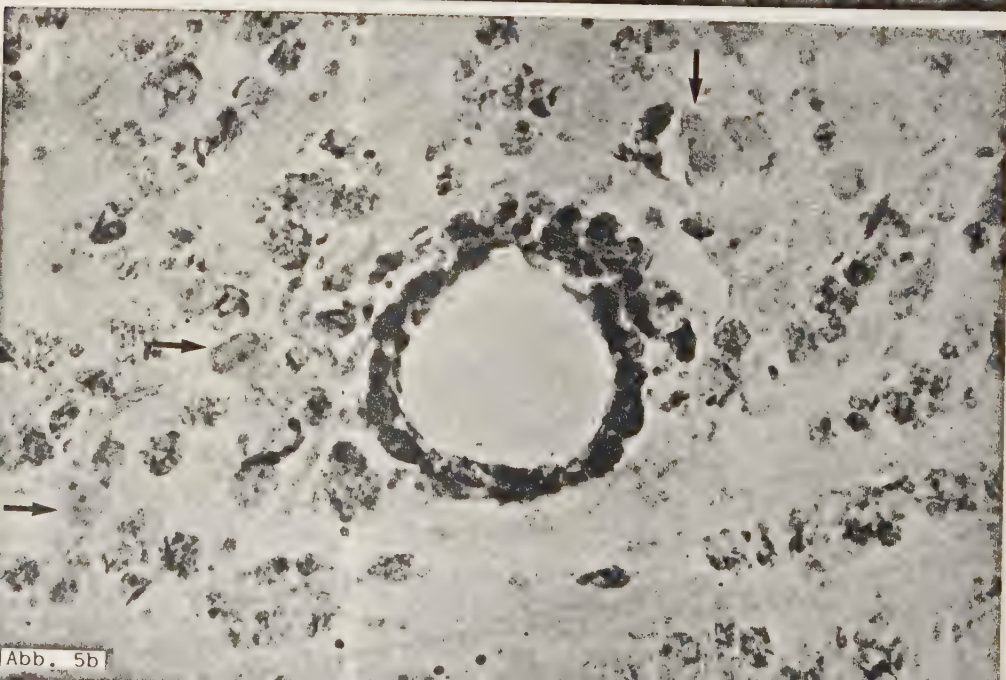


Abb. 3b





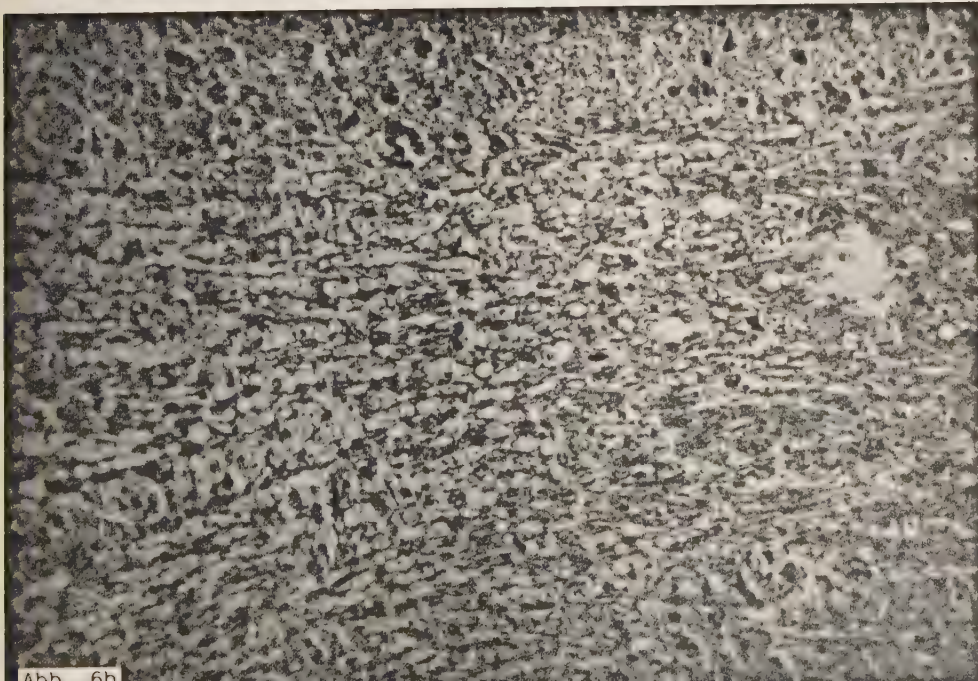


Abb. 3 a + b

Zentrale pontine Myelinolyse mit größter Ausdehnung im mittleren Ponsbereich (ca. 8 % der Ponsfläche (1 b). Zerfallsherd am formalinegehärteten Präparat durch Auflockerung und grau-bräunliche Verfärbung erkennbar. Sichtlicher Verlust der querverlaufenden Brückenfasern in den zentralen Abschnitten (4 x)

45 Jahre alter Maler, Selbsttötung durch Erhängen

Abb. 4 a

Weitgehender Verlust der querverlaufenden Markfasern und auch der Pyramidenbahnen mit zahlreichen Fettkörnchenzellen (Sudan 70 x)

Abb. 4 b

Ausschnitt aus Abb. 4 a

An der linken Seite die Markfasern noch gut erhalten, dann zunehmende Auflockerung und schließlich Zerfall mit zahlreichen Fettkörnchenzellen (Sudan 175 x)

Gleicher Fall wie Abb. 3

Abb. 5 a

Detail aus Abb. 4a + b

Zahlreiche Fettkörnchenzellen; einzelne Gliazellen, aber keine auffällige Gliazellvermehrung (Sudan 695 x)

Abb. 5 b

Manschettenförmig ausgeprägte perivaskuläre Ansammlung von Fettkörnchenzellen; Nervenzellen noch weitgehend erhalten (Pfeile)

(Sudan 435 x)

Gleicher Fall wie Abb. 3

Abb. 6 a

Markscheidenverlust (Übergangszone). In der Klüver-Barrera-Färbung (435 x) im Bereich des Markscheidenzerfallherdes keine Fasern anfärbbar, lediglich die Blutgefäße noch erhalten

Abb. 6 b

Gleiche Stelle wie Abb. 6 a (Klüver-Barrera)

(Isolierte Axonfärbung nach Kelemen, Modifikation nach Schröder)

In dem Bereich, der sich in der Markscheidenfärbung optisch leer darstellt (Abb. 6 a rechte Seite) zeigen sich die noch weitgehend erhaltenen Axone.

Linksseitig sind auch Reste der Markscheiden erkennbar (435 x)

Gleicher Fall wie Abb. 3.

4.2.3. Übrige Organbefunde

Herz (Gewicht: 320 g)

Makroskopisch Klappen und Innenhaut unauffällig, Muskulatur ohne Schwielen.

Mikroskopisch mäßige Lipofuscinablagerungen, keine Schwielen, keine Entzündungszeichen.

Lunge (Gewicht: rechts 579 g, links 490 g)

Makroskopisch reichlich Kohlepigmentablagerungen, akute Überblähung.

Mikroskopisch Einriß der Lungensepten, stellenweise hämorrhagisches alveoläres Ödem. Keine Verdichtungs- oder Einatemungsherde.

Leber (Gewicht: 1563 g)

Makroskopisch hellbraune glatte Oberfläche mit plumpen Rändern, Gewebe mit deutlicher Läppchenzeichnung ohne sichtliche Bindegewebsvermehrung.

Mikroskopisch geringe Bindegewebsvermehrung mit mittelgradiger überwiegend läppchenperipherer mittel- bis großtropfiger Verfettung. Gelegentlich periportale plasmazelluläre Infiltrationen.

Niere

Makroskopisch einzelne stiftförmige Narben in der Rinde ohne akute Entzündungszeichen.

Mikroskopisch vereinzelte hyalinartig umgewandelte Glomerula, sonst kein auffälliger Befund.

Nebenniere

Regelrechte Schichtung mit lediglich teilweiser Entspeicherung der Rinde.

Milz (Gewicht: 80 g)

Unauffälliger Befund

Pankreas

Grauviolette Farbe, ohne Entzündungszeichen oder Verhärtungen

Mikroskopisch unauffällig

Magen

Schleimhaut akut gestaut, sonst unauffällig

Gefäße

Allgemeine mittelgradige Arteriosklerose mit zum Teil kräftigen Polstern in der Brust- und Bauchorta und Stenosierung der linken Beckenschlagader.

5. Diskussion

5.1. Historische Bemerkungen

Bei neuropathologischen Studien über chronischen Alkoholismus stellten ADAMS, VICTOR und MANCALL (1959) an 3 verstorbenen, unterernährten Alkoholikern und an einer stark kachektischen Frau am Hirnstamm im Bereich der Brücke eine fortgeschrittene Entmarkung fest, die sie als "zentrale pontine Myelinolyse" bezeichneten.

Diese Bezeichnung wurde aufgrund der streng lokalisierten Auflösung von Markscheidenfasern ohne entzündliche Reaktion gewählt, um sie gegenüber anderen Entmarkungskrankheiten im zentralen Nervensystem, wie z. B. der multiplen Sklerose abzugrenzen.

Die zentrale pontine Myelinolyse (CPM) ist morphologisch gekennzeichnet durch schmetterlingsförmige elektive Entmarkung zentraler Anteile des Brückenfußes bei relativem Erhaltenbleiben des Griseum pontis (71).

Von ADAMS et al. (1959) wurde aufgezeigt, daß es sich bei der CPM nicht um mehrere kleine, zu einer zentralen Entmarkungszone konfluierende Herde handelt, sondern um einen Prozeß, der im zentralen Brückenfuß nahe des medianen Raphegebietes seinen Ursprung nimmt und sich zentrifugal nach allen Richtungen ausbreitet.

Mikroskopisch stehen Markscheidenabblassungen bis zur vollständig scharf begrenzten Entmarkung im Vordergrund mit Verlust der Oligodendroglia und der Markscheiden, neben Astrogliaproliferation und Auftreten von Schaummakrophagen bei weitgehender Unversehrtheit der Nervenzellen und Axone im Herdbereich. Entzündungszeichen fehlen i. d. R. vollständig.

5.2. Stadieneinteilung

Zusätzlich zur klassischen Definition von ADAMS (1959) wurde von OKEDA (1974), ENDO, ODA und HARA (1981) sowie REMMELE (1984) versucht, eine Stadieneinteilung der CPM vorzunehmen. OKEDA (1974) unterschied semiquantitativ 2 Stadien je nach Ausmaß des Auftretens von "Stäbchenzellen" (Mikroglia) und Makrophagen, der Astrogliaproliferation und Bildung von Alzheimer-II-Astrocyten. Dabei wurde zur Beurteilung der Stadieneinteilung das Ausmaß der Oligodendroglia-schädigung sowie das der akuten ischämischen Nervenzellschädigung herangezogen.

Bei der Einteilung der CPM nach ENDO et al. (1981) wurde der Demyelinolysierungsgrad in Abhängigkeit vom Ausmaß des Herdes und der Cytoplasmaschwellung dreistufig zugeordnet.

Ähnlich beurteilte REMMELE (1984) die unterschiedlichen Schweregrade, wonach Grad I nur Fälle mit spongiöser Gewebsauflockerung und Oligodendroglia-schwellung beinhaltet, Grad II bereits deutliche Entmarkung mit Schwund der Oligodendroglia und Auftreten vereinzelter Lipidmakrophagen aufweist und bei Grad III über ein Drittel des Brückenfußquerschnitts

entmarkt ist, mit deutlicher Gliazellreaktion, Axonschwellung und Makrophageninfiltration.

5.3. Häufigkeit

Über die Häufigkeit sind nur schwer konkrete Aussagen zu treffen. Dies liegt in erster Linie daran, daß vorwiegend in der Literatur Einzelbeobachtungen vorliegen und systematische Studien weitgehend fehlen. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Auswahl des Untersuchungsgutes und den pathologisch-morphologischen Kriterien, die zur Sicherung der Diagnose erforderlich sind.

Bei der eigenen Untersuchung sind systematisch Hirnstämme von 100 chronischen Alkoholikern (73 ♂, 27 ♀), die aus unterschiedlichsten Ursachen verstorben waren (Tab. 8) makroskopisch und feingeweblich untersucht worden, und es fand sich nur ein einziger Fall einer ausgeprägten Myelinolyse.

Rein rechnerisch käme man somit auf eine prozentuale Häufigkeit von 1 %, doch ist diese Angabe angesichts des relativ geringen Untersuchungsgutes und des einzigen Falles mit größter Vorsicht zu werten. So war in einer systematischen Untersuchung von 100 Hirnstämmen, die für eine andere Fragestellung vorgenommen wurde, keine CPM nachgewiesen worden (BRATZKE, 1981), allerdings handelte es sich nicht wie hier um ein ausgewähltes Sektionsgut.

Wären in die eigene Untersuchung allerdings auch Fälle mit Markscheidenabblassung, leichter spongiöser Gewebsauflockerung und geringer Cytoplasmawellung der Oligodendroglia einbezogen worden, wie sie von REMMELE (1984) als Grad I der Myelinolyse bezeichnet werden, dann würde sich die Häufigkeit der CPM auf 10 % erhöhen. Da es sich aber bei Grad I um unspezifische Veränderungen handelt, wie sie auch bei anderen Erkrankungen des Hirnstamms und insbesondere in der agonalen Phase bei Hirnödemen auftreten können, wurde auf die Aufnahme

derartiger Fälle verzichtet.

Vergleicht man die vorgefundene theoretische Häufigkeit von 1 % mit den Angaben aus der Literatur (Tab. 9), dann ergeben sich allerdings keine grundsätzlichen Unterschiede.

Tabelle 9 Häufigkeit der CPM im pathologischen Sektionsgut

AUTOR	JAHR	SEKTIONEN	CPM	%
CHASON et al.	1964	350	4	1,1
SHURLIFF et al.	1966	350	4	1,1
GOEBEL et al.	1971	600	10	1,7
VICTOR et al.	1978	3548	9	0,25
ENDO et al.	1981	636	37	5,8

Tabelle 10 Häufigkeit der CPM im forensischen Sektionsgut

AUTOR	JAHR	SEKTIONEN	CPM	%
WILSKE et al.	1983	ca. 1500	5	0,25-0,33

Obige Daten stammen überwiegend aus pathologischen Sektionsserien, wobei detaillierte Angaben über das Ausgangsmaterial und die Bedeutung der Entmarkungsherde in Bezug auf den tödlichen Ausgang (Haupt- Nebenbefund) fehlen. Wie Tab. 9 zu entnehmen ist, liegt die Häufigkeit zwischen 0,25 und 5,8%, wobei der Angabe von 0,25 % aufgrund des großen Untersuchungsgutes (3548 Sektionen) die größere Wahrscheinlichkeit zukommt.

Die Angabe von 5,8 % ist dagegen mit einiger Vorsicht zu werten, da hierbei auch Fälle mit Grad I der Myelinolyse einbezogen wurden. Wie bereits ausgeführt bestehen aber Zweifel, ob es sich hierbei tatsächlich bereits um eine

Entmarkung im Sinne der CPM handelt.

Aus forensischer Sicht liegen bisher nur Angaben von WILSKE und HENN (1983) vor, die eine Häufigkeit im rechtsmedizinischen Sektionsgut von 0,25 - 0,33 % angeben. Zu dieser Einschätzung kamen die Autoren aufgrund der Untersuchung von mehr als 1500 Gehirnen innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren.

Bei allen Angaben zur Häufigkeit ist zu bedenken, daß wohl nur bei systematischer und gezielter, d. h. feingeweblicher Untersuchung alle Fälle einer CPM aufgedeckt werden können. Makroskopisch sind die Fälle, sofern sie nicht sehr ausgeprägt sind, kaum zu erkennen.

Bei der eigenen Untersuchung war auch in dem Fall einer nachgewiesenen CPM zunächst bei der makroskopischen Begutachtung des formalinfixierten Hirnstamms an der Schnittfläche durch die Brücke in Höhe des Trigeminus-Abgangs nichts außergewöhnliches aufgefallen und erst bei der feingeweblichen Untersuchung (grundsätzlich wurden zunächst alle Schnitte nach Klüver-Barrera gefärbt) fiel die schon ausgedehntere Entmarkung auf (Abb. 4a, b, 6a, b).

Bei Kenntnis dieses Befundes zeigte sich nun auch makroskopisch an der Schnittfläche durch die Brücke eine zentrale Veränderung im Hinblick auf Farbgebung und Konsistenz (Abb. 3a, b).

Derartige Befunde zeigen sich allerdings auch bei nicht optimaler Fixierung und Fäulniserscheinungen an anderen Hirnstämmen, so daß die Abgrenzung der CPM gegenüber diesen "Kunstprodukten" makroskopisch kaum möglich scheint.

Ein Mangel ist sicherlich darin zu sehen, daß bei der eigenen Untersuchung nur Gehirne von chronischen Alkoholikern untersucht wurden und aus pragmatischen Gründen die übrigen Sektionsfälle nicht in die Untersuchung einbezogen werden

konnten.

Diese Beschränkung wurde unter der Vorstellung vorgenommen, daß bei dieser Auswahl mit einer größeren Häufigkeit zu rechnen ist, weil die CPM nahezu regelmäßig in Verbindung mit chronischem Alkoholismus beschrieben wird, und gezielte Untersuchungen zur Häufigkeit der CPM bei verstorbenen chronischen Alkoholikern in der überschaubaren Literatur nicht vorliegen.

Bei der Auswahl des Materials ergaben sich zum Teil erhebliche Schwierigkeiten, was Angaben über die zeitliche Dauer des Alkoholabusus und Hinweise zur Lebensweise bzw. zur Vorgeschichte anbelangte. Darum wurden nur Fälle ausgewählt, bei denen im Polizeibericht deutliche Informationen über bestehende "Alkoholkrankheit" und ihren sich daraus ergebenden beruflichen und sozialen Veränderungen vorlagen und bei denen eine Mindesttrinkdauer von 2 Jahren (Tab. 6) angenommen werden konnte.

Bei 40 % der Personen war von einer Alkoholabhängigkeit bis zu 10 Jahren, bei 30 % bis zu 15 Jahren und in 10 % der Fälle sogar bis zu 25 Jahren auszugehen. Rechnerisch lag die Trinkdauer im Mittel bei 9,3 Jahren.

Zusätzlich wurde bei der Auswahl des Untersuchungsgutes ein besonderes Augenmerk auf Kriterien, die auf sozialen Abstieg hinwiesen, wie Verwahrlosung, Obdachlosigkeit und Arbeitslosigkeit, wie auch auf Anzeichen gesundheitlicher Folgeschäden, wie zu Lebzeiten diagnostizierter Leberschaden und vorzeitige Berentung, gelegt (Tab. 2). Dabei zeigten sich in 23 Fällen Zeichen von fortgeschrittener Verwahrlosung, 24 waren obdachlos, 17,8 % Frührentner und in 16,4 % der Fälle bestand Arbeitslosigkeit.

Leberveränderungen lagen makroskopisch in 55 Fällen vor, darunter 39 Fettleberveränderungen (28 ♂ = 38 %, 11 ♀ = 41 %) und 16 Leberzirrhosen (15 ♂ = 21 %, 1 ♀ = 4 %).

Führt man sich die Angabe aus der Literatur vor Augen, dann verwundert es, daß sich bei der eigenen Untersuchung von 100 Alkoholiker-Gehirnen nur ein einziger Fall einer CPM nachweisen ließ. Die Ursache dafür dürfte vorallem darin zu suchen sein, daß bei Todesfällen, die zur gerichtlichen Leichenöffnung gelangen, in der Regel kein längerer Krankenhausaufenthalt vorausgeht, sondern, daß die Betroffenen entweder Opfer eines Unglücksfalles oder Suicids werden oder für die Umgebung relativ unerwartet und plötzlich sterben, bzw. tot in der Wohnung oder anderen Behausungen aufgefunden werden.

Im eigenen Untersuchungsgut lagen hauptsächlich (46 %) plötzlicher Todeseintritt in der Wohnung vor, Selbsttötung in 16 Fällen, 8 % fielen Verkehrsunfällen zum Opfer und 15 % erlitten Unglücksfällen und nur in 3 Fällen erfolgte der Tod im Krankenhaus (Tab. 3).

Bei dem einen Fall mit gesicherter CPM, der ausführlicher dargestellt ist (Seite 13 bis 21, Abb. 3 bis 6) handelt es sich um einen 45jährigen Hilfsarbeiter, der nach Angaben seines Bekannten zwar täglich betrunken war, aber noch mehr oder minder seiner Arbeit nachgehen konnte.

Der chronische Alkoholmißbrauch dürfte mindestens seit 9 Jahren bestanden haben. Über Beschwerden vor dem Tod, insbesondere über Ausfallerscheinungen auf neurologischem Gebiet, ärztliche Befunde oder Krankenhausaufenthalte war nichts in Erfahrung zu bringen, und es war aufgrund der Gesamtumstände auch nicht anzunehmen, daß derartige Gegebenheiten vorlagen. Aus der Todesursache (Erhängen) war zweifellos abzuleiten, daß eine längere agonale Phase vor dem Tod keine Rolle gespielt haben kann und die Handlungsfähigkeit bis zum Schluß erhalten war.

5.4. Geschlechts- und Altersverteilung

Da zur Geschlechtsverteilung aus der eigenen Untersuchung aufgrund nur eines einzigen positiven Falles keine Schlüsse gezogen werden konnten, wurde die Literatur aus den Jahren 1959 - 1984 mit insgesamt 94 Fällen ausgewertet (Tab. 11, Abb. 2).

Dabei wurden ausschließlich Berichte von CPM-Fällen berücksichtigt, in denen exakte Angaben zum Alter und Geschlecht vorlagen und bei denen anamnestische Hinweise auf chronischen Alkoholmißbrauch bestanden.

Aus dieser Auflistung ergab sich unter 94 Fällen mit 67 (71%) männlichen und 27 (29 %) weiblichen Alkoholikern ein Geschlechtsverhältnis von 3 : 1 zwischen Männern und Frauen. Auch in einer Literaturübersicht von MESSERT et al (1979) ließen sich aus 110 Fällen autoptisch gesicherter zentraler pontiner Myelinolyse 55 (48 %) Alkoholiker, darunter 34 (64%) männliche und 19 (36 %) weibliche Alkoholabhängige ermitteln, was in etwa einem Geschlechtsverhältnis von 2 : 1 entspricht.

Abb. 2 Übersicht der zentralen pontinen Myelinolyse bei chronischem Alkoholismus
anhand von 94 Fällen aus der Literatur

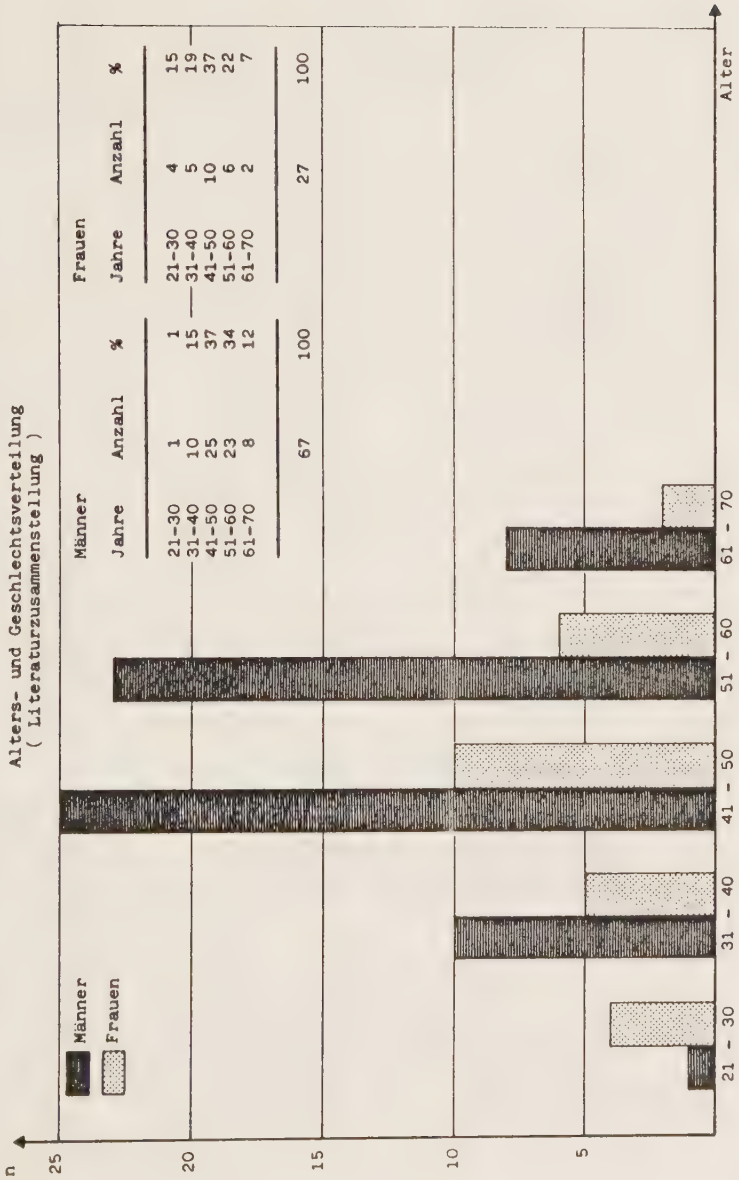


Tabelle 11 Zentrale pontine Myelinolyse bei chronischem Alkoholismus / Alters- und Geschlechtsverteilung, Zusammenstellung von 94 Fällen aus der Literatur

FALL	AUTOR	JAHR	GESCHLECHT	ALTER
1	ADAMS et al.	1959	m	38
2	"	"	w	29
3	"	"	m	43
4	ALEU et al.	1963	m	61
5	"	"	w	51
6	BERRY et al.	1963	w	51
7	KLAVINS	1963	w	46
8	CHASON et al.	1964	w	56
9	"	"	w	40
10	"	"	w	43
11	"	"	m	55
12	"	"	w	51
13	"	"	w	32
14	"	"	m	38
15	"	"	m	40
16	"	"	w	30
17	"	"	m	36
18	"	"	m	67
19	"	"	m	56
20	"	"	m	69
21	"	"	w	36
22	COLE et al.	1964	w	40
23	"	"	m	49
24	SHURTLIFF et al.	1966	w	47
25	"	"	m	42
26	"	"	m	67
27	"	"	m	55
28	MC CORMICK et al.	1967	m	61
29	"	"	w	45
30	"	"	m	61
31	SHERINS et al.	1968	m	48
32	PAGUIRIGAN et al.	1969	m	47
33	SEITELBERGER et al.	1969	m	50
34	"	"	m	52
35	"	"	m	54
36	"	"	m	47
37	"	"	m	56
38	"	"	m	53
39	"	"	m	42
40	SEITELBERGER et al.	1970	m	37
41	MONSEU et al.	1971	m	47
42	"	"	w	67
43	GOEBEL et al.	1972	w	43
44	"	"	m	58

45	"	"	m	43
46	"	"	m	60
47	"	"	m	47
48	"	"	m	52
49	"	"	m	47
50	FINLAYSON et al.	1973	m	48
51	SEITELBERGER	1973	m	50
52	"	"	m	52
53	"	"	m	54
54	"	"	m	47
55	"	"	m	56
56	"	"	m	53
57	"	"	m	42
58	"	"	m	60
59	"	"	m	37
60	"	"	m	53
61	"	"	m	61
62	"	"	w	24
63	OKEDA	1974	m	49
64	"	"	m	50
65	"	"	m	56
66	"	"	m	52
67	"	"	m	53
68	"	"	m	60
69	"	"	m	47
70	"	"	m	61
71	DE REUCK et al.	1975	w	45
72	BHAGAVAN et al.	1976	m	57
73	"	"	m	33
74	IANNACONE et al.	1976	m	41
75	POWERS et al.	1976	m	51
76	"	"	m	49
77	BURGCAR et al.	1977	w	50
78	VOGEL	1978	m	41
79	"	"	m	34
80	"	"	w	38
81	WRIGHT et al.	1979	w	46
82	IBRAHIM	1981	w	60
83	WERDER et al.	1982	m	41
84	GERBER et al.	1983	m	28 (CT-Befund)
85	RAIMONDI	1983	w	29
86	WILSKE et al.	1983	w	56
87	"	"	m	42
88	"	"	m	54
89	"	"	w	49
90	ODA et al.	1984	m	48
91	STAM et al.	1984	m	34 (CT-Befund)
92	REGARDERA et al.	1984	w	65
93	ROSENBLOOM et al.	1984	w	50
94	YEOW et al.	1984	m	34 (CT-Befund)

Somit fand sich in der Literatur ein eindeutiges Überwiegen der Männer.

Berücksichtigt man, daß bei momentan ca. 1,8 Mio behandlungsbedürftigen Alkoholkranken in der Bundesrepublik Deutschland das Verhältnis von Männer zu Frauen 3 : 1 beträgt, so entspricht die Geschlechtsverteilung bei der CPM derjenigen von chronischen Alkoholikern, so daß geschlechtsspezifische Faktoren für die Entstehung der CPM offenkundig außer acht gelassen werden können (80).

Auch zur Altersverteilung der CPM sind vom eigenen Untersuchungsgut her keine genaueren Aussagen möglich.

Hierzu bietet die erwähnte Zusammenstellung der bereits dokumentierten Fälle einen Überblick (Tab. 11, Abb. 2). In der Literatur war der jüngste Trunksüchtige mit nachgewiesener zentraler pontiner Myelinolyse 28 Jahre, der Älteste 69 Jahre, bei Frauen entsprechend 24 und 67 Jahre. Als Durchschnittsalter ergaben sich bei den Männern 49,3 Jahre, bei den Frauen 45,1 Jahre.

Der bei der eigenen Untersuchung gefundene Fall liegt mit 45 Jahren im Bereich des Durchschnittsalters.

5.5. Ätiologie

Allen Theorien voran wurde an erster Stelle die Möglichkeit einer hypoxischen Ursache in Betracht gezogen (1). Diese erwies sich als unwahrscheinlich, weil die Basisarterien des Hirnstamms durchwegs keine bedeutungsvollen atherosklerotischen Veränderungen aufwiesen (1, 15). Morphometrische Untersuchungen zeigten schließlich, daß die Verteilung der Myelinolyseherde nicht mit der arteriellen Gefäßversorgung übereinstimmt (71). Ebenso spricht das Verschonen von Nervenzellen grundsätzlich gegen eine rein hypoxische Pathogenese (1, 115).

Aufgrund der häufigen Verknüpfung zwischen der CPM und chronischem Alkoholismus lag weiterhin die Annahme nahe, daß es sich um eine direkte toxische Wirkung des Alkohols handelt. Im Schrifttum hat sich für eine solche Annahme aber bisher keinerlei Bestätigung finden lassen.

Vielmehr wird davon ausgegangen, daß es sich um indirekte Folgen des Alkoholismus handelt, d. h. um krankhafte Organveränderungen oder Zustände, die häufig bei chronischem Alkoholismus anzutreffen sind.

In erster Linie ist dabei an alkoholische Leberveränderungen zu denken.

In fast allen dokumentierten CPM-Fällen waren derartige Veränderungen im Sinne einer Fettleber oder Zirrhose festzustellen, die aber nur in ca. 60 - 75 Prozent alkoholbedingt waren (84, 110). Unter den nicht alkoholbedingten Leberfunktionsstörungen ist neben Leberversagen bei schweren konsumierenden Krankheiten und schweren Verbrennungen im Rahmen intensivmedizinischer Maßnahmen in erster Linie die Wilson'sche Erkrankung (hepatolentikuäre Degeneration) zu nennen, bei der relativ häufig CPM-Beide angetroffen werden (13, 15, 28, 30, 31, 41, 56, 59, 71, 75, 86, 88, 90).

Pathologisch-anatomisch kommt es bei der Wilson'schen Erkrankung neben typisch degenerativen Prozessen am Gehirn zu charakteristischen Kernveränderungen der Astroglia (Alzheimer-II-Glia) und geringer Schädigung der Nervenzellleiber (Spongiose Dystrophie). Nach VICTOR, ADAMS und COLE (1965) stellen die Alzheimer-II-Astrocyten eine zuverlässige und konstante Veränderung der familiären (M. Wilson) und der erworbenen Formen hepatocerebraler Degeneration dar. Dieser Astrocyten-Typ wird inzwischen einheitlich als "Leberglia" bezeichnet, obwohl der eigentlich auslösende Mechanismus für die Hypertrophie und Kernanomalie noch nicht geklärt ist (86).

Die Vermutung, daß diese Astrocyten in ihrer Funktion, d. h. in ihrer Transportfähigkeit essentieller Substanzen von den Kapillaren zu den Neuronen, gestört sind, würde eine mögliche Klärung für die Entstehung sekundärer pathologischer Prozesse bieten (105).

Auch für SEITELBERGER (1973) stellt die gliale Dystrophie die Grundläsion dar, in deren Folge mit Hilfe eines zusätzlichen pathogenen Faktors die CPM entsteht.

Danach würde die Schlußfolgerung nahe liegen, daß der glialen (pontinen) Dystrophie eine Leberfunktionsstörung unterschiedlicher Genese vorausgeht, in deren Verlauf es zum Markscheidenschwund kommt.

Demgegenüber stehen aber Fälle von CPM ohne Anzeichen für eine Leberstörung, z. B. im Rahmen protrahierter posttraumatischer Encephalopathien mit Veränderungen im Sinne einer glialen Dystrophie von diffuser Ausbreitung im Hirnstamm (37).

SCHNECK (1968) berichtete über Myelinolyseherde bei 3 nieren-transplantierten Patienten, bei denen keine Leberveränderungen nachweisbar waren.

Somit bestehen berechtigte Zweifel, die Frage nach der Ätiologie allein auf die hepatocerebralen Erkrankungen zu beschränken.

Diese Zweifel finden eine Bestätigung bei BHAGAVAN et al. (1976) mit ihrer Literaturzusammenstellung von 78 CPM-Fällen aus den Jahren 1959 - 76. Bei diesen Fällen bestanden in 54 % Leberzirrhose oder schwere Fettleberveränderungen, in 40 % Pneumonien und Infektionen des oberen Respirationstrakts, in 38 % Kachexie, in 19 % Wernicke-Encephalopathie, in 19 % Ulcera und gastrointestinale Blutungen, in 9 % schwere Nierenschäden, in 4 % Pankreaserkrankungen, in 20 % Neoplasien (einschließlich Leukämie), in 8 % M. Wilson und in 4 % subdurale und subarachnoidale Blutungen.

Bei den von BHAGAVAN et al. (1976) angegebenen pathologischen Organbefunden ist nicht genau ersichtlich, ob diese nur als Nebenfund zu sehen sind, oder ob es sich um eigenständige Erkrankungen handelt, die mit der CPM in Zusammenhang stehen

könnten.

Bemerkenswert ist in erster Linie die Angabe, wonach nur in 54 % der Fälle Lebererkrankungen vorlagen.

Zu den Atemwegserkrankungen ist zu sagen, daß diese bei Resistenzschwäche und auch bei chronischem Alkoholismus häufiger vorkommen und somit als Begleiterkrankungen einzustufen wären. So waren auch bei der eigenen Untersuchung in 41 % der Fälle Erkrankungen am respiratorischen System beschrieben worden (16 x Bronchitis, 18 x Pneumonie, 7 x Tbc). Bei dem eigenen gesicherten Fall einer CPM ließ sich abgesehen von Kohlepigmenteinlagerungen und einer akuten Überblähung der Lunge (Tod durch Erhängen) kein Anhalt für eine Atemwegserkrankung finden.

Als weiterer häufiger Befund waren Zeichen einer Mangelerkrankung bzw. Auszehrung (Kachexie) festzustellen, wobei häufig ein chronischer Alkoholismus, bisweilen aber auch konsumierende Erkrankungen (Tumore) zugrunde lagen. Diesen Mangelerkrankungszuständen könnte für die Entstehung der CPM eine Rolle zukommen.

Dieses zeigen pontine Entmarkungen bei Kindern oder Jugendlichen, wobei neben dem Grundleiden, wie z. B. Verbrennung (bis zu 80 % der Körperoberfläche), Leukämie und M. Hodgkin, schwere Ernährungsmangelzustände vorlagen (15, 18, 39, 83, 103, 115). Allerdings ist auch hier schwer zu entscheiden, inwieweit nicht doch mit der Grundkrankheit zusammenhängende Leberfunktionsstörungen vorhanden waren. Ebenso können Leberverfettungen, sowie erhebliche Aktivitätssteigerungen der Leberzellen infolge der Intensivtherapie entstehen.

Die Hypothese von MC CORMICK und DANNEEL (1967), daß es bei Unterernährung durch Mangel an essentiellen Aminosäuren und Fettsäuren zu einer Funktionsstörung der myelinbildenden Oligodendroglia und daraus resultierendem Schwund der Markscheiden kommt, war durch die Untersuchung nicht aufrecht zu erhalten. Bei 15 Patienten, deren Grundkrankheiten erhebliche Verluste von Fettsäuren und essentiellen Stoffen nach sich zogen (schwere Zirrhose bei Alkoholismus bei stark kachek-

tischen Zuständen und großflächigen Verbrennungen 3. Grades mit starken Blut- und Plasma-Verlusten) war nur in einem Fall eine zentrale pontine Entmarkung nachzuweisen.

Möglicherweise war in diesen Fällen die Krankheitsdauer zu kurz, denn CHASON et al. (1964) und WIEDERHOLT et al. (1977) beobachteten pontine Entmarkungen bei körperlich reduzierten Patienten erst nach mehrtägigem bis mehrwöchigem Krankheitsverlauf.

Daß ernährungsbedingte Mangelzustände zu Entmarkungen führen können, ist zumindest bei anderen Erkrankungen, wie z. B. bei der funikulären Myelose weitgehend gesichert. Dieser Erkrankung liegt ein Mangel an Vitamin B₁₂ zugrunde, meist infolge einer perniziösen Anämie bei Mangel an intrinsic factor, aber auch bei Magenkarzinomen, Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Kanal und bei Ernährungsmangel bei chronischem Alkoholismus. Bei fortgeschrittener Anämie ist in 40 - 70 % der Fälle eine funikuläre Spinalerkrankung nachweisbar. (65).

Morphologisch zeigt sich in den Hinter- und Seitensträngen des Rückenmarks, ähnlich wie bei der zentralen pontinen Myelinolyse, ein Zerfall von Markscheiden mit Gliawucherung und spongiöser Dystrophie. Die Axone gehen allerdings (im Gegensatz zur CPM) ebenfalls unter. Daß die Fasern nicht im ganzen Verlauf sondern herdförmig betroffen sind, läßt ebenfalls Parallelen zur CPM erkennen.

COLMANT (1965) vermutete als Ursache der funikulären Myelose eine chronische Zyanvergiftung. Da Cobalamin (Vit. B₁₂) eine starke Affinität zu den in geringen Mengen ständig sich bildenden Zyansalzen hat und damit zur laufenden Entgiftung beiträgt, soll bei Vitamin-B₁₂-Mangel diese Entgiftungsfunktion gestört sein.

Experimentell führt eine Zyanvergiftung zur Markscheidenaufsplitterung und spongiöser Gewebsveränderung in den entsprechenden Gebieten.

Neuere Untersuchungen machen es wahrscheinlicher, daß der Mangel an Vitamin B₁₂ als Coenzym der Methylmalonyl-CoA-Muta-

se-Reaktion zu einer Störung der Fettsäuresynthese führt und der Mangel an ungesättigten Fettsäuren die Phospholipidbildung der Markscheide hemmt.

Da nicht selten eine CPM mit Nierenerkrankungen kombiniert ist (nach BHAGAVAN (1976) in 9 % der Fälle) wurde die Frage diskutiert, ob hierin möglicherweise ein ätiologischer Faktor zu suchen ist.

Hierzu läßt sich anführen, daß es sich bei diesen Erkrankungen (i. d. R. Niereninsuffizienz) nicht um eigenständige Krankheitsbilder handelt, sondern daß diese meist funktionell infolge der gleichzeitig bestehenden Leberfunktionsstörung auftreten (15), wobei bei Patienten mit Leberzirrhosen in 30% mit einer Niereninsuffizienz zu rechnen ist, welche durch Azothämie, Oligurie, Verdünnungshyponatriämie und niedrige Natriumausscheidung charakterisiert ist.

Im Gegensatz dazu sahen MC CORMICK und DANNEEL (1976), die bei 3 Patienten mit chronischem Nierenversagen eine pontine Entmarkung festgestellt hatten, einen ätiologischen Zusammenhang zwischen CPM und Niereninsuffizienz. Es handelte sich in einem Fall um ein nephrotisches Syndrom bei generalisierter Amyloidose, in den anderen beiden Fällen um Nierenversagen nach hochgradiger Verbrennung. Einschränkend ist dazu allerdings zu sagen, daß in 2 Fällen aufgrund der Organbefunde (Fettleber) zumindest zu erwägen war, daß ein chronischer Alkoholismus vorlag und im dritten Fall eine starke Unterernährung nach subtotaler Magenresektion vor 25 Jahren bestand. Auch bei Patienten mit terminaler Azothämie und Urämie sind bisher Markscheidenverluste nicht häufiger beobachtet worden (27).

Auch Störungen des Immunsystems, die SCHNECK (1968) als Ursache von Markscheidenverlusten in Verbindung mit neuroaxo-naler Dystrophie an 3 Patienten nach Nierentransplantation feststellte, sind als alleiniger Faktor zumindest fraglich,

weil auch hier eine ausgeprägte Kachexie vorlag. Auch bei ENDO et al. (1981) war bei den Fällen mit chronischem Nierenversagen unter Dialysebehandlung (wobei ein hepatorenales Syndrom auszuschließen war, 14 % von 636 Sektionen) eine einzige CPM nachzuweisen und diese in Verbindung mit einer Fettzirrhose.

Pankreaserkrankungen kommen offenkundig keine eigenständige Bedeutung für die Entstehung der CPM zu, denn ihr relativ seltenes Vorkommen (nach BHAGAVAN et al. (1976) in 5 % der Fälle) liegt in dem Bereich, wie derartige Erkrankungen auch bei chronischen Alkoholikern zu erwarten sind. Gleichwohl wurden von SHURLIFF et al. (1966) und VOGEL (1978) ein derartiger Zusammenhang diskutiert.

Experimentell (HASEN) konnten nach i.v.-Applikation von Pankreaslipase Markscheidenverluste erzeugt werden, die allerdings diffus und keineswegs bevorzugt im Brückenbereich auftraten.

Auffallenderweise geht die CPM häufiger mit Neoplasien einher, wobei BHAGAVAN et al. (1976) diese Kombination mit 20 % angeben.

ENDO et al. (1981) fanden sogar in 43 % ihrer Fälle maligne Erkrankungen. Im Einzelnen handelte es sich um Neoplasien der Lunge, des Magens, der Gallenblase, der Leber, der Niere, der Zunge und der Haut, sowie um Fibrosarkom des Ösophagus, multiples Myelom, M. Hodgkin und Lymphosarkom. Trotz dieser Koinzidenz blieb die Frage nach dem pathogenetischen Zusammenhang ungelöst.

In Zusammenhang mit traumatischen Hirnschäden wurde in Einzelfällen ebenfalls eine zentrale pontine Entmarkung beobachtet.

BHAGAVAN et al. (1976) geben einen Anteil von 4 % bei intrakraniellen Blutungen an.

Nach MEHRAEIN (1986) sind besonders bei älteren Personen mit vorausgegangenen Traumen im alkoholisierten Zustand häufiger (als Nebenbefund) kleinere pontine Entmarkungen zu beobachten, die klinisch weitgehend symptomlos verlaufen, solange sie auf zentrale Ponsabschnitte beschränkt bleiben.

Neben den akuten Schädel-Hirn-Traumen scheinen auch die sekundären Hirnschäden, wie sie unter dem Begriff der "post-traumatischen Encephalopathie" zusammengefaßt werden (JELLINGER, 1977) in Einzelfällen mit einer CPM einherzugehen. Diese Entmarkungen, deren Häufigkeit von JELLINGER (1977) mit 5 % unter den sekundären Hirnstammschäden angegeben wird, sollen nach KLAIVINS (1963) und SHURLIFF et al. (1966) als Folge einer Uncushernation auftreten.

In der Hälfte ihrer Fälle handelte es sich um chronische Alkoholiker mit wiederholten Schädel-Hirn-Verletzungen. Anamnestisch waren zudem ein 12 Monate zurückliegende Delirium tremens und generalisierte Krampfanfälle bekannt.

Da histopathologisch eine Zuordnung des Entstehungsalters der nur geringfügig ausgeprägten Entmarkung nicht vorgenommen wurde, wird sich wohl kaum entscheiden lassen, ob es sich um eine erst im Anfangsstadium befindliche Läsion, oder um einen geringgradig ausgeprägten länger bestehenden Markscheidenverlust gehandelt hat. Die kausale Zuordnung der CPM zu den Schädel-Hirn-Traumen und seinen Folgen erscheint somit als wenig beweiskräftig.

Entsprechend wurde auch von SEITELBERGER und JONASCH (1970) ein gleichartiger Fall vorgestellt, bei dem die festgestellte CPM nicht mit dem akuten Schädel-Hirn-Trauma in Verbindung gebracht wurde.

In der Fallschilderung ging es um einen 37jährigen Hilfsarbeiter, mit einem seit 15 Jahren bestehenden schweren Alkoholmißbrauch, starkem Gewichtsverlust und mehrfachen Alkoholdelirien. Er hatte bei einem Verkehrsunfall eine Gehirnkontusion ohne Schädelfraktur erlitten und verstarb im komatösen Zustand nach 18 Tagen.

Am Gehirn zeigte sich neben ausgedehnten Kontusionsherden eine hämorrhagische Nekrose im linken Thalamus sowie eine

starke ödematöse Volumenvermehrung mit basalen Druckzeichen. Histologisch fiel eine ausgedehnte frische zentrale pontine Myelinolyse auf, die bemerkenswerter Weise mit einer intensiven Plasmazellinfiltration einherging. Im gesamten Hirnstamm waren eine diffuse astrogliale Proliferation mit Betonung in der Brücke nachweisbar, ferner Zeichen einer hepatogenen Encephalopathie.

Das Alter der Herdläsion wurde auf ca. 8 Tage eingegrenzt. Die CPM wurde in erster Linie mit einer alkoholbedingten encephalopathischen Grundstörung in Verbindung gebracht und als auslösender Mechanismus die das schwere Hirntrauma begleitende komatöse Stoffwechselstörung und die Alkoholabstinenz angenommen. Die traumaten bedingte Hirnstammeinklemmung wurde dagegen als mögliche Ursache der CPM verworfen.

Wenn, wie SEITELBERGER und JONASCH (1970) vermuten, die in diesem Fall festgestellte Plasmazellinfiltration die Annahme eines immunpathologischen Vorgangs mit myelinolytischen Faktoren begründen würde, dann müßte man derartige Zellreaktionen häufiger sehen. Dies ist aber nicht der Fall und eine Plasmazellinfiltration innerhalb eines Myelinolyseherdes wird gerade nicht als typisches morphologisches Äquivalent beschrieben.

Andererseits gibt es Anzeichen dafür, daß eine intrakranielle Volumenzunahme mit Herniation im Tentoriumsschlitz durchaus geeignet sein kann, eine CPM herbeizuführen. (BAILEY et al. 1960, KEPES et al. 1965, LANDERS et al. 1965). Die enge Beziehung zum sogenannten "zentralen venösen Brückenvenensumpf" d. h. den Drainagevenen des Mesencephalon und des Pons läßt daran denken, daß der Ödembildung durch Abflußhemmung in diesem Gebiet (möglicherweise im Zusammenhang mit weiteren gefäßtoxischen Parametern) die entscheidende Bedeutung bei der Genese der CPM zukommt.

Eine besonders interessante Theorie zur Entstehung der CPM durch Ödembildung im mittleren Ponsbereich wird von MESSERT et al. (1976) vorgebracht und als sog. "Grid-effect" bezeichnet.

Unter "grid" verstehen sie die Vernetzung der transversalen und longitudinalen Bahnen im basalen Pons. Interzellularödeme in diesen Bezirken mit dieser "gitterhaften" Anordnung der Nervenbahnen sollen ein "Strangulieren" der Myelinscheiden und kleinen Blutgefäße bewirken.

Hirnödeme (durch gestörte Endotheldurchlässigkeit) entstehen zwar überwiegend in der grauen Substanz, weil diese 5 x besser vaskularisiert ist, die Volumenzunahme spielt sich aber hauptsächlich in der weißen Substanz ab, da sich eine zwischenzellige Wasseransammlung im Hirngewebe nur in interzellulären Räumen von nennenswerter Größe einlagern kann (67, 71).

Nach STOCHDORPH (1986) sind das Bild des Kopfschmerzes nach übermäßigem Alkoholgenuß und das Auftreten des Kleinhirnatrophie im Oberwurm als Indiz für rezidivierende Hirnödeme zu werten. Da die obere Brücke über die V. Galeni drainiert wird, würde es demnach bei rezidivierenden Ödemen immer wieder zu Abflußstörungen im Bereich der Brücke kommen, wodurch es im Gebiet des venösen Brückensumpfes zur örtlich begrenzten Ödembildung kommen würde.

Aus diesen anatomischen Besonderheiten ließe sich in Zusammenhang mit dem beschriebenen Pathomechanismus die Lokalisation der CPM erklären.

OKEDA (1974) hat in seinen morphometrischen Untersuchungen des Brückenfußes aufgezeigt, daß dieser einen hohen Anteil an grauer Substanz besitzt mit einem Verhältnis von grauer zu weißer Substanz zwischen 0,77 - 1,29.

Auch die extrapontinen Bereiche (Striatum, Thalamus, Corpora geniculata lateralia, tiefe Schicht der Hirnrinde), in denen Entmarkungen bisweilen gefunden wurden, zeigen fast ähnlich hohe Werte.

Allerdings stehen diesen Vorstellungen die Beobachtungen von BHAGAVAN et al. (1976) und ZWICK et al. (1985) entgegen, wonach solche Herde auch im Rückenmark vorkommen können. Hier ist aber nach OKEDA (1974) von einem sehr geringen Anteil an grauer Substanz mit einem Verhältnis von 0,14 - 0,44 auszugehen.

Ein Ödem als Hinweis für eine abnorme Kapillardurchlässigkeit, ist in Zusammenhang mit Markscheidenläsionen beschrieben worden (40, 77). Untersuchungen zur Ultrastruktur der CPM haben die Anwesenheit von intramyelinischen Vakuolen im Randgebiet der Läsionen aufdeckt und die pathogenetischen Vorstellungen eines intramyelinischen Ödems mit nachfolgender Ruptur der ausgeweiteten Myelinschichten untermauert (28, 67). Der Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke wird zusätzlich erhärtet durch den Nachweis von mit Gallepigment durchsetzten Entmarkungsherden bei ikterischen Patienten (20, 63, 91). Dagegen verwundert es, daß die Blutgefäße in fast allen Berichten unversehrt erschienen. Nur vereinzelt werden Veränderungen, wie Zellansammlungen in den Gefäßwänden und Adventitiafibrose in den zentralen Entmarkungsabschnitten beobachtet und übereinstimmend als sekundäre reaktive Erscheinung angesehen (1, 64, 84). Die Bedeutungen, der häufig die Gefäße manschettenförmig umgebenden Fettkörnchenzellen in Zusammenhang mit der Ödematisierung ist noch unklar (Abb. 3 b).

Im eigenen Fall imponierten auch die gequollenen Endothelzellen sowie eine Fibrosierung der Gefäßwände.

Auffällig waren die perivaskulären Ödemseen, die nur zentral, nicht dagegen in den Randgebieten anzutreffen waren. Die

Befunde stehen im Gegensatz zu denen von WILSKE und HENN (1983), die gerade in den Randbezirken eine ödematöse Auflockerung des Gewebes mit umschriebener Achsenzylinderschwellung als Ausdruck einer sekundären Schädigung dieser Strukturen angegeben haben.

Die Versuche, die CPM und ihre Lokalisation zu erklären, sind wenig befriedigend und es bleiben eine Reihe von Fragen offen, die sich vom eigenen und vom pathologisch-anatomischen Untersuchungsgut her nicht erklären lassen.

Aus klinischer Sicht wird in den letzten Jahren zur Genese der CPM eine Theorie vertreten, die Störungen des Natriumstoffwechsels in den Vordergrund stellt.

Ausgangspunkt dieser Überlegungen waren Beobachtungen, wonach es bei Hyponatriämien, insbesondere aber nach forcierter Bilanzierung eines erniedrigten Serumnatriumspiegels zu Bewußtseinstörung, Bewußtseinsverlust und Tod kommen kann. Autopsisch ließ sich in derartigen Fällen häufiger eine meist sehr ausgeprägte zentrale pontine Myelinolyse nachweisen, die geeignet war, den Verlauf und den tödlichen Ausgang zu erklären (17, 23, 27, 29, 35, 39, 40, 53, 61, 62, 70, 72, 82, 89, 98, 101, 110, 115).

In einer Zusammenstellung über alle bis 1977 in der englischen Literatur dokumentierten Fälle mit CPM lagen in 61 % hyponatriämische Serumwerte vor (17). Bei genauerer Durchsicht wurden davon bei 69 (86 %) entweder Episoden von Hyponatriämie oder Ursachen für einen chronisch verminderten Natriumspiegel entdeckt, darunter befanden sich: Flüssigkeitsverlust-Syndrom (Erbrechen, Diarrhoe, Diuretika), Nierenstörungen, Hämodialyse, Schilddrüsenerkrankungen und Störungen der ADH-Sekretion.

Andere Hypothesen, die vorallem geeignet wären, den hohen Anteil an chronischen Alkoholikern bei der zentralen pontinen

Myelinolyse zu erklären, gehen dahin, daß es oft im terminalen Krankheitsgeschehen (Erbrechen, Magen-Darm-Blutung, Koma) zu Hyponatriämien und Hypoosmolarität kommen kann, wobei einerseits Wasserintoxikation als Folge exzessiver Zufuhr von freiem Wasser im Rahmen des Alkoholkonsums, andererseits Wasserretention im Gefolge schwerer extrazellulärer Flüssigkeitsverluste (Erbrechen) und geringer Kochsalzzufuhr (alkoholische Getränke) diskutiert werden (110).

Ein anderer Mechanismus wurde von LINDBOE (1981) vermutet, der Alkoholiker in der Abstinenzphase durch die verstärkte Sekretion von ADH für besonders gefährdet hielt. Einerseits entfällt beim Entzug der ADH-blockierende Effekt des Alkohols, andererseits führt eine unangemessene ADH-Sekretion trotz bestehender Hypotonie des Extrazellulärspaces durch eine erhöhte Natriumausscheidung zur Entgleisung des Elektrolythaushaltes.

Diese Vermutungen werden durch DEMANET et al. (1971) bestätigt, die bei alkoholabhängigen Biertrinkern mit einem durchschnittlichen Bierkonsum von 4l/Tag extrem niedrige Natriumwerte (98 - 107 mmol/l) vorfanden, während sie bei anderen Alkoholikern ("Schnapstrinker") vergleichsweise höher lagen.

Eine weitere Erklärung der häufigen Korrelation von CPM und Hyponatriämie stellt die Tatsache dar, daß die erste ausführliche Beschreibung der CPM durch ADAMS et al. (1959) zeitlich mit dem Bestreben, alkoholische Entzugssyndrome durch massive intravenöse Flüssigkeitsabgabe zu therapieren, zusammenfällt. Hyponatriämie auslösende Thiaziddiuretika wurden 2 Jahre vor dieser Beschreibung als Therapeutikum eingeführt. Eine Reihe weiterer Medikamente könnte Wasserretentionen und das Syndrom inadäquater ADH-Sekretion verursachen und als Auslöser einer CPM in Frage kommen (54). Dazu gehören Carbamazepine, Chlor-

propamide, Vincristin, Cyclophosphamid, Oxytocin, Amitryptilin, Thiotixen, Fluphenazin und Thioridazin (54).

Einer Literaturübersicht von MESSERT et. al. (1979) ist zu entnehmen, daß unter 52 autopsisch gesicherten CPM-Fällen mit bekannter spezifischer medikamentöser Therapie 25 % entweder Diuretika oder andere oben erwähnte Medikamente erhielten, 67,3 % bekamen vorwiegend Infusionen. 87,9 % zeigten abnorme Elektrolytwerte, darunter waren 56,9 % im hyponatriämischen und 11,8 % im hypernatriämischen Bereich, 64,5 % entwickelten ein "locked-in"-Syndrom.

An diesem Punkt müssen die Beobachtungen von NORENBURG (1983), MESSERT et al. (1979) und ROSENBLOMM et al. (1984) angeführt werden, denen auffiel, daß die CPM bisher ausnahmslos im Laufe eines Krankenhausaufenthaltes auftrat.

Hyponatriämie stellt aller Wahrscheinlichkeit nach sogar die häufigste Elektrolytstörung unter stationären Patienten dar, mit einer Inzidenz und Prävalenz von 1,0 und 2,5 % (7).

In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um geringgradige asymptomatische Hyponatriämien (Serumnatriumspiegel zwischen 120 und 140 mmol/l) (11).

Eine schwere Hyponatriämie (Serumnatriumspiegel < 120 mmol/l) mit Hypoosmolalität hingegen stellt einen lebensbedrohlichen Notfall dar und kann häufig zu neurologischen Dauerschäden oder zum Tod führen (9, 26, 42, 43, 101). Sowohl klinische wie experimentelle Studien konnten bei dieser Stoffwechselsituation eine Mortalitätsrate von bis zu 50 % aufzeigen (49).

Trotz der lebensbedrohlichen Situation gibt es bisher keine übereinstimmende Meinung über eine wirksame Therapie.

Denn einerseits hält man die Hyponatriämie allein für den auslösenden Faktor, der zu cerebralen Schäden und zur Entmar-

kung führt, welche deswegen schnell mit hypertonen Kochsalzlösungen und Flüssigkeitsbeschränkung behandelt wird (31, 59, 61, 70, 108, 116).

Auf der anderen Seite haben klinische wie experimentelle Untersuchungen gezeigt, daß gerade eine schnelle Elektrolytkorrektur manchmal sogar auf hyper- statt auf normonatriämische Werte, Entmarkungen auslösten (9, 29, 41, 48, 67, 73, 78, 82, 93, 101, 115). Klinisch verschlechterte sich dabei der Krankheitszustand trotz rascher Normalisierung des Elektrolytungleichgewichts. So stellten sich in der Regel parallel zur Therapie mit hypersalinen Lösungen weitere neurologische Ausfälle ein, wie zunehmende Bewußtseinsstrübung bis tiefes Koma, Quadriparese kombiniert mit wechselnden bulbären Störungen, Dysarthrie, Dysphagie, Hirnnervenpareesen, Nystagmus, "locked-in"-Syndrom, in deren Verlauf meist der Tod eintrat (15, 17, 38, 61, 70, 79, 82, 92, 110, 115).

WRIGHT et al. (1979) haben sogar die Größe des Entmarkungsherdes mit der zum Ausgleich der Hyponatriämie nötigen Kochsalzmenge korreliert.

Um den Zusammenhängen zwischen Störungen im Natriumstoffwechsel und zentraler pontiner Myelinolyse nachzugehen, untersuchte NORENBURG (1982/83) 12 Fälle mit autoptisch gesicherter CPM und fand bei allen Patienten nach einer anfänglichen Hyponatriämie durchschnittlich 6 Tage vor dem Auftreten der typischen klinischen Symptome der CPM einen Anstieg des Serumnatriums um 20 - 30 mmol/l und anschließender Entwicklung einer Hypernatriämie (50, 66).

Eine experimentelle Grundlage dieser Arbeit stellte die Studie von KLEINSCHMIDT, DE MASTERS (1981) in Zusammenarbeit mit NORENBURG dar. Dabei zeigten mit hypertoner Kochsalz-

lösung (5,8 %) behandelte Ratten nach dreitägiger Vasopressin-induzierter Hyponatriämie Entmarkungsherde im oberen Hirnstamm, Thalamus und Striatum. Im Bereich der Brücke hingegen blieben die Markscheiden unversehrt. Hyponatriämie allein und deren langsame Behebung sowie die Anwendung hypertoner Kochsalzlösungen bei normonatriämischen Ratten ergab keine Entmarkungen, wie auch die jüngsten Versuche durch AYUS et al. (1985) bestätigen. 1983 hat LAURENO das gleiche Experiment an Hunden nachvollzogen. Hier waren neben extrapontinen Läsionen auch Entmarkungen im Gebiet der Brücke zu beobachten. Schließlich lösten NORENBERG und PAPENDICK (1984) stärkere extrapontine Entmarkungen bei Ratten aus, die sie nach eintägiger Hyponatriämie drei Tage lang mit hypertönen Salzlösungen behandelten.

Die Ergebnisse der Tierversuche sind kritisch zu betrachten. So bestanden bei den Rattenversuchen offenkundig für die Versuchs- und Kontrollgruppe ungleiche Bedingungen. Beim Verum-Versuch wurde der Serumnatriumwert von 106 mmol/l auf 152 mmol/l innerhalb von 25 Stunden angehoben, in der Kontrollgruppe dagegen nur auf 136 mmol/l innerhalb eines Zeitraums von 5 Tagen (12,69).

Zusätzlich waren bei den Myelinolyse-positiven Ratten Gewichtsverluste von bis zu 26 % ihres Körpergewichts während der Elektrolyttherapie zu verzeichnen, so daß dieser Umstand als beachtliche körperliche Auszehrung und mögliche zusätzliche Prädilektion in der Entwicklung der CPM nicht auszuschließen ist.

Ein sicherlich nicht zu vernachlässigender Gesichtspunkt bei diesen Tierversuchen stellt die mögliche Wirkung des Vasopressins dar. Es wurden entweder 2,5 - 3,1 IE/kg/Tag (Ratten) oder 20 IE/kg/Tag (Hunde) verabreicht, was in etwa mit 150-1200 IE bei einem 60 kg schweren Menschen gleichzusetzen wäre, wobei 10 - 30 IE/Tag der üblichen Dosis bei Menschen entspricht (26). Vasopressin, als stärkste vasokonstriktori-

rische Substanz könnte noch dazu unter solch massiver Dosierung zu einer cerebralen Vasokonstriktion und Hypoxie führen (12).

Genauere experimentelle Studien (Ratten) von AYUS et al. (1985) zeigten, daß ein schnelles Anheben des Serumnatriums von 110 auf 130 mmol/l keine, dagegen aber ein Anstieg über 144 mmol/l häufig cerebrale Entmarkungen verursacht. In dieselbe Richtung tendieren auch die Auffassungen von NORENBORG und LESLIE (1982), die behaupten, daß nicht die stark hyponatriämische Stoffwechsellaage, sondern deren übermäßige Behebung in hypernatriämische Bereiche, den entscheidenden Beitrag in der Entwicklung der CPM leisten. In ihrer Untersuchungsgruppe stiegen bei 11 von 12 Patienten mit CPM während des Natriumanstiegs die Serumspiegel zwischen 147 - 160 mmol/l.

Eine hyponatriämische Ausgangslage wäre demnach keine absolut notwendige Voraussetzung (wenn auch in fast allen CPM-Fällen beobachtet) in der Ätiologie der CPM.

Dies wird besonders deutlich in einem Fall einer autoptisch gesicherten CPM, bei dem keine Hyponatriämie nachgewiesen wurde, dagegen das Serumnatrium bei stationärer Aufnahme von 139 mmol/l im Rahmen einer Laktulose-Therapie am 10. Tag auf 171 mmol/l angestiegen war und der Patient nach weiteren 10 Tagen im Koma verstorben war (68).

Inzwischen wird die CPM als Komplikation einer überschießenden Hyponatriämietherapie auf nach oben grenzwertige Serumnatriumspiegel vermutet (8, 10, 26).

Weiterhin abzuklären bleibt die Frage, ob der Geschwindigkeit, mit der eine Hyponatriämie behoben wird, in der Genese der CPM eine bedeutende Rolle zukommt. Hierzu liegen widersprüchliche Meinungen vor.

Auf der einen Seite halten LAURENO (1983), AYUS et al. (1985) und STERNS et al. (1986) die CPM für vermeidbar, solange der Serumnatriumspiegel nicht um mehr als 12 mmol/l/Tag angehoben wird. STERNS et al. (1986) konnten in einem Zeitraum von 5 Jahren an 8 Patienten nach einer relativ schnellen Beseitigung eines Natriummangels (> 12 mmol/l/Tag) eine Verschlechterung des jeweiligen Krankheitszustandes mit typischen klinischen oder pathologischen Anzeichen einer zentralen pontinen Myelinolyse beobachten, was sie als "osmotisches Entmarkungs-Syndrom" bezeichneten. Weitere 60 Patienten mit schweren Hyponatriämien (unter 116 mmol/l) blieben dagegen bei einer schonenderen Therapie neurologisch unauffällig.

Auf der anderen Seite dagegen droht bei einer unbehandelten schweren symptomatischen Hyponatriämie ein chronischer Hirnschaden, sowie auch der letale Ausgang.

Einer jüngsten Literaturübersicht (26) über alle bisher dokumentierten Hyponatriämie-Patienten zufolge, starben 42 % der Patienten im Rahmen einer langsamen Elektrolytkorrektur (0,6 mmol/l/Stunde), dagegen nur 7 % unter rascher Therapie (0,7 - 2,4 mmol/l/Stunde).

Interessant ist hierzu auch ein Bericht von 7 Fällen mit schwerer Hyponatriämie und Hypoosmolalität ($99,7 \pm 3,0$ mmol/l) mit bereits schweren neurologischen Störungen, die mit einer hohen Korrekturrate ($2,4 \pm 0,5$ mmol/l/Stunde) innerhalb von $13,3 \pm 2$ Stunden auf leicht hyponatriämische Natriumspiegel von $128 \pm 1,6$ mmol/l angehoben wurden, ohne daß Anzeichen einer CPM hinzutraten oder neurologische Schäden zurückblieben (10).

Darunter befand sich eine 38jährige alkoholabhängige Biertrinkerin (seit 10 Jahren) mit einem Bierkonsum von zuletzt bis 12 Dosen/Tag. Auch die übrigen Patienten waren in das bisher beschriebene Patientengut einzureihen (chronisches

Nierenversagen, Hämodialyse, Brechdurchfall, Thiazidmedikation).

Daraus ließe sich folgern, daß eine schnelle Therapie nicht zu Markscheidenauflösungen führen muß, wenn einerseits der Natriumspiegel nicht forciert, sondern gemäßigt auf subnormale Werte eingestellt wird, und sich andererseits unter einem raschen Handeln die Expositionszeit der Hyponatriämie und somit ihre schädigende Auswirkung auf das zentrale Nervensystem verkürzt, wie auch KLEINSCHMIDT - DE MASTERS und NOREMBERG (1981), NOREMBERG und PAPENDICK (1986) und KOLD (1986) vermuten.

Über die ätiologischen Zusammenhänge zwischen der Elektrolytstörung und der CPM, insbesondere hinsichtlich ihrer Lokalisation liegen keine einheitlichen Vorstellungen vor.

Nach NOREMBERG (1983) folgt auf die forcierte Hyponatriämie-Therapie eine osmotische Endothelschädigung mit daraus resultierender Freisetzung unbestimmter myelinotoxischer Faktoren und nachfolgender Hydrolisierung der Basiseiweißstoffe der Markscheiden.

Hypothetisch "öffne" die plötzlich veränderte Serumosmolalität die Blut-Hirn-Schranke, wodurch ein vasogenes Ödem entstehe, welche zusammen mit myelinolytischen Substanzen zu Entmarkungsprozessen führe, wobei Alkoholiker, Leberkranke, Unterernährte und chronisch Kranke, durch ihre Unfähigkeit, diesem osmotischen Streß zu begegnen, prädisponiert seien.

KROTHAPALLI und ARMSTRONG (1985) gehen davon aus, daß im Gehirn zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeitsgleichgewichtes ein osmotischer Gradient von mindestens 30 mosmol/kg H₂O vorhanden sein muß. Bei einer Hyponatriämiekorrektur auf leicht subnormale Spiegel mittels hypertoner Lösung ist somit nicht mit einem Schrumpfen der Gehirnzellen zu rechnen.

Auf der anderen Seite könnte bei einer Elektrolytkorrektur

auf nomo- oder hypernatriämische Bereiche (vor allem wenn der osmotische Gradient > 30 mosmol/kg H_2O beträgt) durch die forcierte Ödemrückbildung ein cerebraler Schaden verursacht werden.

Der Befund der CPM war zunächst nur autoptisch zu stellen und vor der Einführung der Computertomographie 1979 gab es klinisch keine sichere diagnostische Nachweismöglichkeit zur Aufdeckung von Myelinolysebezirken.

Durch die Weiterentwicklung radiologischer Methoden wie Computer-Tomographie (CT) und Nuclear Magnetic Resonance (NMR) konnte die klinische Diagnostik der CPM bedeutend erweitert werden. Anfänglich wurden zwar manche Computertomogramme wegen der geringen Auflösungsdichte noch falsch negativ befundet (6, 61, 82, 117), doch führte die Entwicklung von Scannern mit höherem Auflösungsvermögen zu einer bedeutend besseren Diagnostik, wobei Artefakte oft noch die optimale Abbildung des Hirnstamms auf dem CT störten (6, 30, 97, 98, 99, 100, 116, 117).

Auch schien es ratsam, Serien-CT's in zeitlichen Abständen durchzuführen, weil das Auftreten neurologischer Störungen nicht immer mit den radiologischen Befunden korrelierte (73, 82, 100).

So konnten PFISTER et al. (1985) einerseits bei einem Patienten mit geringen klinischen Symptomen ausgedehnte hypodense symmetrische Bezirke in der Brücke im CT beobachten, andererseits fanden sich in einem Fall mit klinisch manifester Wernicke-Encephalopathie und Korsakoff-Psychose trotz des CT-Nachweises einer CPM außer einer leichten okulomotorischen Störung mit evoziertem horizontalen Blicknystagmus und inkompletter Abducensparese keine schwerwiegenden klinischen Ausfallerscheinungen (74).

Wenn der CT-Befund bei klinisch CPM verdächtigen Fällen unauffällig ist (MESSERT et al. 1979, KANDT et al. 1983,

INGRAM et al. 1986) stellen evozierte Hirnstammpotentiale und NMR hilfreiche zusätzliche Untersuchungsverfahren dar (STOCKARD et al. 1976, WIEDERHOLT et al. 1977, YUFE et al. 1980, THOMPSON et al. 1981, SZTENCEL et al. 1983, DE WITT et al. 1984, SCHROTH 1984, HAAN und DEPPE 1986, INGRAM et al. 1986).

Bisher ist in der Literatur nur von 3 Fällen berichtet worden, die auch mittels Nuclear Magnetic Resonance diagnostiziert wurden (DE WITT et al. 1984, PFISTER et al. 1985 HAAN und DEPPE 1986), wobei beide Verfahren, CT und NMR in ihrer Aussagekraft über Grad und Ausdehnung der Läsion ziemlich identisch waren.

Dabei stellt sich allerdings die Frage, ob im CT wirklich Myelinolyseherde erfaßt wurden, oder ob es sich nicht vielleicht nur um ein Ödem der Myelinscheiden gehandelt hat. Denn vom morphologischen Befund und der Neurophysiologie her ist es praktisch unmöglich, daß sich die untergegangenen Myelinscheiden wieder "regenerieren".

Verlaufsstudien zeigten, daß die Besserung des klinischen Bildes mit einer Normalisierung akustisch evozierter Hirnstammpotentiale einherging (STOCKARD et al. 1976, WIEDERHOLT et al. 1977, YUFE et al. 1980, SZTENCEL et al. 1983, DE WITT et al. 1984, ZEGERS DE BEYL 1985, INGRAM et al. 1986).

Dagegen ließ sich bei der Besserung des Krankheitszustandes im CT keine Größenabnahme des pontinen Herdes erkennen (TELFER und MILLER 1979, THOMPSON et al. 1981, GERBER et al. 1983, DE WITT et al. 1984, LARRUE et al. 1984).

Nur SZTENCEL et al. (1983) berichteten über eine Korrelation zwischen allmählicher Genesung und Rückgang des myelinolytischen Herdes im CT.

Die Diagnose einer CPM läßt sich nur unter Berücksichtigung der Vorgeschichte (Alkoholabusus, schwere konsumierende Grundkrankheit) und des klinischen Syndroms mit Bewußtseins-trübung und akuter bzw. subakuter pontomesencephaler Funktionsstörung (Tetraparese, Pseudobulbärparalyse, "locked-in"-Syndrom) bei initialer, meist gravierender Hypoosmolalität stellen.

Differentialdiagnostisch müssen andere Prozesse, die mit verminderter Dichte im CT einhergehen (z. B. Multiple Sklerose, Hirnstamminfarkt, metastatische Absiedlung, Syringobulbie, Hirnstammgliom und Hirnstammencephalitis) aufgrund der klinischen Symptomatik ausgeschlossen werden (74, 106).

Obwohl eine spezifische Therapie immer noch unbekannt ist, hat inzwischen die Zahl der überlebten CPM-Erkrankungen zugenommen. (4, 6, 30, 34, 54, 57, 61, 74, 82, 85, 96, 97, 98, 100, 114, 116, 117, 122).

Inzwischen nimmt man an, daß die Inzidenz der CPM sowie auch ihre extrapontine Manifestation bedeutend höher liegen als bisher vermutet wurde.

Auf der einen Seite besteht die Möglichkeit, daß die CPM früher bei den Sektionen leicht übersehen wurde, weil die pontinen Läsionen, vor allem die kleineren, sehr selten mit bloßem Auge erkennbar sind.

Auf der anderen Seite haben bessere Kenntnis des klinischen Erscheinungsbildes, sowie hochtechnisierte Untersuchungsmöglichkeiten dazu beigetragen, häufiger zu Lebzeiten die Diagnose zu stellen.

Betrachtet man die eigenen Untersuchungsergebnisse, so können die Erfahrungen aus der Literatur z. T. bestätigt werden, z.T. müssen sie aber auch in Frage gestellt werden.

Zumindest wird man sagen können, daß in dem einen bei der

eigenen systematischen Untersuchung gefundenen Fall gängige Vorstellungen über die Genese der zentralen pontinen Myelino-lyse nicht in Anwendung gebracht werden können.

Daß bei dem nachgewiesenen Fall ein chronischer Alkoholmißbrauch bestand war schon durch die Auswahl des Untersuchungsgutes bedingt. Schwerwiegende Veränderungen an den inneren Organen, insbesondere an der Leber und Bauchspeicheldrüse ließen sich aber weder makro- noch mikroskopisch nachweisen. Es bestand lediglich eine geringfügige Leberzellverfettung. Das Gehirn wies zwar im Scheitellappen (paramedian) und im Stirnbereich eine mäßiggradige Atrophie auf, ließ aber sonst keine auffälligen krankhaften Befunde erkennen.

Besonders hervorzuheben ist, daß dem Tod, der zweifelsfrei durch Erhängen erfolgte, keine klinische Behandlung vorausgegangen war. Zwar konnte eine Hyponatriämie zum Zeitpunkt des Todes nicht ausgeschlossen werden, doch scheidet eine forcierte (überschießende) Bilanzierung einer hyponatriämischen Stoffwechsellage als Ursache der CPM zweifelsfrei aus.

Bemerkenswert ist weiterhin, daß offenkundig bis zum Schluß die Handlungsfähigkeit erhalten war. Dies mag daran liegen, daß der Entmarkungsherd mit ca. 8 % des Ponsquerschnittes noch relativ begrenzt war und sich auf ein Gebiet beschränkte (Raphe-Bereich), in dem der Verlust der Myelinscheiden nicht zwangsläufig mit schweren neurologischen Ausfallserscheinungen einhergehen muß.

Aus forensischer Sicht ist die Wertigkeit der CPM schwer abzuschätzen, weil offenkundig aufgrund des morphologischen Bildes nicht ohne weiteres unterschieden werden kann, ob es sich um einen Haupt- oder um einen Nebenbefund handelt, bzw. um eine primäre oder sekundäre Schädigung.

Wesentlich erscheint es, daß gerade bei unklaren Todesfällen

im Krankenhaus vorallem nach intensivmedizinischer Behandlung auch an eine CPM als Todesursache zu denken ist, und die betreffenden Hirnstammabschnitte einer feingeweblichen Untersuchung zu unterziehen sind, auch wenn sich makroskopisch zunächst kein Anhalt für eine solche Erkrankung ergibt.

Theoretisch müßte auch bei Fällen mit chronischen Hungerzuständen, insbesondere bei der Kindesvernachlässigung eine solche Möglichkeit als letztliche Todesursache bedacht werden. Nur durch systematische Asservierung und Untersuchung wird es allerdings gelingen, derartige Krankheitsbilder zu erfassen und damit weiterer Interpretation zugänglich zu machen.

6. Zusammenfassung

Die zentrale pontine Myelinolyse wird gehäuft bei chronischen Alkoholikern beobachtet.

Da systematische Untersuchungen bisher nicht vorlagen, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, der Häufigkeit der CPM an diesem Personenkreis aus pathologisch-anatomischer Sicht nachzugehen.

Während eines Zeitraums von 5 Monaten (November 1984 bis März 1985) wurden aus dem Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der LMU, München aus 690 gerichtlichen Leichenöffnungen 100 (14,9 %) chronische Alkoholiker ausgewählt.

Bei den Obduktionen wurde der Hinstamm (Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata) mit Kleinhirn einer gezielten Untersuchung unterzogen. Dabei wurden nach eingehender makroskopischer Inspektion des Gehirns von der Brücke in dem Bereich der Abgänge der Nn. trigemini Präparate zur feingeweblichen Untersuchung hergestellt.

Bei dieser gezielten Studie fand sich unter den 100 Gehirnen

ein Fall einer zentralen pontinen Myelinolyse, der alle von ADAMS et al. (1959) postulierten Merkmale aufwies.

Am Beispiel dieser Beobachtung und anhand einer Literaturübersicht über 94 ausschließlich alkoholbedingte autopsisch bewiesene Fälle wird das Krankheitsbild der zentralen pontinen Myelinolyse dargestellt und die pathogenetischen Zusammenhänge diskutiert.

Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Häufigkeit im rechtsmedizinischen Sektionsgut und die Bedeutung als Todesursache unklarer Todesfälle gelegt.

7. Quellenverzeichnis

- 1 Adams R.D., Victor M.,
Mancall L.E.
Central pontine myelinolysis
Arch. Psych. 81: 154-172 (1959)
- 2 Akai J., Hattori T.
Alcoholic central pontine myelinolysis
Jap. J. Alcohol Drug Depend. 19: 167-172 (1984)
- 3 Akai J., Arai M., Tagaki S.,
Shigeta Y.
Central pontine myelinolysis on alcoholism:
report of an autopsy case
Jap. J. Alcohol Drug Depend. 20, 72-78 (1985)
- 4 Alberca R., Iriarte L.M.,
Rasero P., Villalobos F.
Brachial diplegia in central pontine myelinolysis
J. Neurol 231: 345-346 (1985)
- 5 Aleu F.P., Terry R.D.
Central pontine myelinolysis:
A report of two cases
Arch. Pathol. 76: 140-146 (1963)
- 6 Anderson T.L., Moore R.A.,
Grinnel V.S., Itabashi H.H.
Computerized tomography in central pontine
myelinolysis
Neurology (Minneap.29: 1527-1530 (1979)
- 7 Anderson R.J. Chung H.M.,
Kluge R., Schrier R.W.
Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin
Ann Intern Med 102: 164-168 (1985)
- 8 Arieff A.
Rapid correction of hyponatremia:
Cause of pontine myelinolysis?
Reply. Amer. J. Med.: 71 846-847 (1981)

- 9 Arieff A.I.
 Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and
 permanent brain damage after elective surgery in
 healthy women
 New Engl. J. Med. 314, 1529-1542 (1986)

- 10 Ayus C.J., Olivero J.J.,
 Frommer P.J.
 Rapid correction of severe hyponatremia
 Intravenous hypertonic saline solution
 Am J Med 78: 43-47 (1982)

- 11 Ayus C.J., Krothapalli R.K.,
 Arieff A.I.
 Changing concepts in treatment of severe symptomatic
 hyponatremia
 Rapid correction and possible relation to central
 pontine myelinolysis
 Am J Med 78: 897-902 (1985)

- 12 Ayus C.J., Krothapalli R.K.,
 Armstrong D.L.
 Rapid correction of severe hyponatremia in the rat:
 histopathological changes in the brain
 Am J Physiol 248: 711-719 (1985)

- 13 Bailey O.T., Bruno M.S.
 Ober W.E.
 Central pontine myelinolysis
 Am. J. Med. 29: 902-906 (1960)

- 14 Berry K., Olszewski J.
 Central pontine myelinolysis
 A case report
 Neurology (Minneap.) 13: 531-537 (1963)

- 15 Bhagavan B.S., Wagner J.A.,
 Juanteguy J.
 Central pontine myelinolysis and medullary
 myelinolysis
 Arch. Pathol. Lab. Med. Vol. 100: 246-252 (1976)

- 16 Bratzke H.
 Zur Kenntnis der Hirnstammverletzungen aus foren-
 sischer Sicht
 Habilitationsschrift
 FU Berlin (1981)

- 17 Burcar P.J., Norenberg M.D.,
Yarnell P.R.
Hyponatremia and central pontine myelinolysis
Neurology (Minneap.) 27: 223-226 (1977)
- 18 Cadman T.E., Rorke L.B.
Central pontine myelinolysis in childhood and adolescence
Arch. Dis. Child 44: 342-350 (1969)
- 19 Cambier J., Masson M., Dairou R.,
Gray F., Henin D., Laurent D.
Myélinolyse centropontine associée à des lésions plus diffuses de la substance blanche. Troubles hydro-électriques en relation avec un traitement diurétique
Rev. Neurol. (Paris) 133: 89-99 (1977)
- 20 Chason J.L., Landers J.W.,
Gonzalez J.E.
Central pontine myelinolysis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27: 317-325 (1964)
- 21 Cole M., Richardson E.P. Jr.,
Segara J.M.
Central pontine myelinolysis.
Further evidence relating the lesion to malnutrition
Neurology (Minneap.) 14: 165-170 (1964)
- 22 Colmant H.J.
"Die Pontocerebellaren Dystrophien":
Über sogenannte zentrale pontine Myelinolyse und verwandte Prozesse
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 206: 612-629 (1965)
- 23 Conger L.D., Maintyre J.A.,
Jacoby W.J.
Central pontine myelinolysis associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion
Am. J. Med. 47: 813-817 (1969)
- 24 Covey C.M., Arieff A.I.
Disorders of sodium and water metabolism and their effects on the nervous system
In: Brenner B.M., Stein J.H. (eds)
Contemporary issues in nephrology
Churchill Livingstone, N.Y., Edinburgh. London: 213-241 (1978)

- 25 Demanet J.C., Bonnyns M.,
Beiberg H., et al.
Coma due to water intoxication in beer drinkers
Lancet 2: 1115-1117 (1971)
- 26 Dubois G.D., Arieff A.I.
Treatment of hyponatremia: the case for rapid correction
In: Narins R.G. ed. Controversies in nephrology and hypertension
New York: Churchill Livingstone: 393-407 (1984)
- 27 Endo Y., Oda M., Hara H.
Central pontine myelinolysis.
A study of 37 cases in 1000 consecutive autopsies
Acta Neuropathol. (Berl.) 53: 145-153 (1981)
- 28 Feigin I., Budzilovich G.N.
The influence of the ground substance on the extracellular water of normal and edematous human brain: focal edema and the demyelinating diseases, including multiple sclerosis
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 39: 13-29 (1980)
- 29 Finlayson M.H., Snider S.,
Oliva L.A., Gault M.H.
Cerebral and pontine myelinolysis:
Two cases with fluid and electrolyte imbalance and hypotension
J. Neurol. Sci. 18: 399-409 (1973)
- 30 Gerber O., Geller M.,
Stiller J., Yang W.
Central pontine myelinolysis
(resolution shown by computed tomography)
Arch. Neurol. 40: 116-118 (1983)
- 31 Goebel H.H., Herman-Ben Zur P.
Central pontine myelinolysis
(a clinical and pathological study of 10 cases)
Brain 95: 495-504 (1972)
- 32 Goldman J.E., Horoupian D.S.
Demyelination of the lateral geniculate nucleus in central pontine myelinolysis
Ann. Neurol. 9: 185-189 (1981)
- 33 Hazratji S.M.A., Kim R.C.,
Lee S.H., Marasigan A.V.
Evolution of pontine and extrapontine myelinolysis
J. Comp. Assist. Tomogr. 7 (2): 356-361 (1983)

- 34 Iannacone P.M., Wright A.W.,
Cornwall C.C.
Central pontine myelinolysis
N.Y. Stat J. Med. 3: 421-424 (1976)
- 35 Ibrahim N.B.N.
Central pontine myelinolysis
Postgraduate Med. J. 57: 178-180 (1981)
- 36 Ingram D.A., Traub M.,
Kopelman P.G., Summers B.A.,
Swash M.
Brain-stem auditory evoked responses in diagnosis of
central pontine myelinolysis
J. Neurol. 233: 23-24 (1986)
- 37 Jellinger K.
Pathology and pathogenesis of apallic syndromes
following closed head injuries
In: "The apallic syndrome"
Ed: Dalle O.G., Gerstenbrand F., Lücking C.H.,
Peters G., Peters U.H.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, N.Y. 88-102
(1977)
- 38 Kandt R.S., Heldrich F.J.,
Moser H.W.
Recovery from propable central pontine myelinolysis
associated with Addison's Disease
Arch. Neurol. 40: 118-119 (1983)
- 39 Kepes J.J. Reece C.A.,
Oxley D.K.
Central pontine myelinolysis in a 7-year old boy
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28: 39-47 (1965)
- 40 Klavins J.V.
Central pontine myelinolysis
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 22: 302-317 (1963)
- 41 Kleinschmidt-De Masters B.K.,
Norenberg M.D.
Rapid correction of hyponatremia causes demyelination.
Relation to central pontine myelinolysis
Science 211: 1068-1070 (1981)
- 42 Kold A.
Hyponatremia: cerebral symptoms and role in central
pontine myelinolysis
Acta Neurol. Scand. 73: 200-202 (1986)

- 43 Kold A., Johansen O.,
Reintoft I., Reske-Nielsen E.
Central pontine myelinolysis
A case report with typical neuropathological findings
Acta Neurol. Scand. 73: 260-263 (1986)
- 44 Kosaka K., Kobayashi H.,
Iwase S.
A case of chronic alcoholism with central pontine
myelinolysis
Brain Nerve (Tokyo) 22: 1179-1185 (1970)
- 45 Kusuyama Y., Tanaka S.,
Sakarsuji K.
Central pontine myelinolysis.
An immunfluorescent study
Acta Pathol. Jpn. 32: 725-732 (1982)
- 46 Landers J.W., Chason J.L.,
Samuel V.N.
Central pontine myelinolysis
Neurology (Minneap) 15: 968-971 (1965)
- 47 Larrue V., Barrere M.,
Adam Ph., Geraud G., Bes A.
Myélinolyse centro-pontine d'évolution régressive
avec traduction tomодensitométrique
Rev. Neurol. (Paris) 140 (10): 576-579 (1984)
- 48 Laureno R.
Pontine and extrapontine myelinolysis
following rapid correction of experimental hypona-
tremia
Ann. Neurol. 15: 79 (1981)
- 49 Laureno R.
Central pontine myelinolysis following rapid correc-
tion of hyponatremia
Ann. of Neurol. 13: 232-242 (1983)
- 50 Leslie K.O., Robertson A.S.,
Norenberg M.D.
Central pontine myelinolysis:
An osmotic gradient pathogenesis
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 39: 370 (1980)
- 51 Levitt R.O., Shenker D.M.
Central pontine myelinolysis
Alcoholism (N.Y.) 3 (1): 83-85 (1979)

- 52 Lindboe C.F.
Myelin wird aufgelöst
Ugeskr. Laeg. 143: 631 (1981)
- 53 Lipsmeyer E., Ackerman G.L.
Irreversible brain damage after water intoxication
J. Amer. Ass. 196: 286-287 (1966)
- 54 Loizou L.A., Rokos J.
Central pontine myelinolysis in association with
Hodgkin's lymphoma
Postgrad. Med. J. 57: 324-328 (1981)
- 55 Lozhnikova S.M.
Mielinolis varolieva mosta
(Myelinolysis of the pons Varolli)
Ark. Pathol. 41 (7): 49-53 (1979)
- 56 Lüthy F.
Über die hepato-lentikuläre Degeneration
Dtsch. Z. Nervenheilkunde 123: 101-181 (1931)
- 57 Marra T.R.
Hemiparesis apparently due to central pontine
myelinolysis following hyponatremia
Ann. Neurol. 14: 687-688 (1984)
- 58 Matsuoka T., Miyoshi K.,
Saka K., Hayashi S.,
Kageyama N.
Central pontine myelinolysis
Acta Neuropathol. 5: 117-132 (1965)
- 59 Mc Cormick W.F., Danneel C.M.
Central pontine myelinolysis
Arch. Intern. Med. 119: 444-478 (1976)
- 60 Mehraein P.
persönliche Mitteilung (1986)
- 61 Messert B., Orrison W.,
Hawkins M.J. Quaglieri L.E.
Central pontine myelinolysis: Considerations on
etiology, diagnosis and treatment
Neurology (Minneap.) 29: 147-160 (1979)
- 62 Monseu G., Flament-Durand J.
Pathogenesis of central pontine myelinolysis
A clinical and pathological description of 3 cases
Pathol. Europ. 6: 75-94 (1971)

- 63 Monteiro L.
La myélinolyse du centre du pons dans le cadre d'un nouveau syndrome histopathologique de topographie systématisée à propos d'un cas anatomo-clinique
J. Neurol. Sci. 13: 293-314 (1971)
- 64 Nakada T., Knight R.
Alcohol and the central nervous system
Med. Clin. of North America 68: 121-131 (1984)
- 65 Neundörfer B., Niemöller K.
Neurologische Störungen bei Alkoholikern
Therapiewoche 31: 4317-4326 (1981)
- 66 Norenberg M.D., Leslie K.O.,
Robertson A.S.
Association between rise in the serum sodium and central pontine myelinolysis
Ann. Neurol. 11: 128-138 (1982)
- 67 Norenberg M.D.
A hypothesis of osmotic endothelial injury.
A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis
Arch. Neurol. 40: 66-69 (1983)
- 68 Norenberg M.D.
Treatment of hyponatremia: the case for a more conservative approach In: Narins R.G. (ed.)
Controversies in nephrology and hypertension
Churchill Livingstone: New York: 379-391 (1984)
- 69 Norenberg M.D., Papendick R.E.
Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis
Ann. Neurol. 15: 544-547 (1984)
- 70 Oda Y., Okada Y., Nakanishi I.,
Kajikawa K., Kita T.,
Hirose G., Kurachi M.
Central pontine myelinolysis with extra-pontine lesions
Acta Pathol. Jpn. 34 (2): 403-410 (1984)
- 71 Okeda R.
Zentrale pontine Myelinolyse:
pathogenetische Aspekte aufgrund morphometrischer Untersuchungen des Brückenfusses
Acta Neuropathol. 27: 233-246 (1974)

- 72 Paguirigan A., Lefken E.B.
Central pontine myelinolysis
Neurology (Minneap.) 19: 1007-1011 (1969)
- 73 Peiffer J.
Zur Neuropathologie der Nebenwirkungen nervenärztlicher Therapie
aus: Sitzungsbericht der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, 4. Abhandlung
Springer Verlag Berlin, Heidelberg. N.Y., Tokyo 91-93 (1984)
- 74 Pfister H.W., Einhäupl K.M., Brandt T.
Mild central pontine myelinolysis:
a frequently undetected syndrome
Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. 235: 134-139 (1985)
- 75 Popoff N., Budzilovich G., Goodgold A., Feigin I.
Hepatocerebral degeneration (Its occurrence in the presence and the absence of normal copper metabolism)
Neurology (Minneap.) 15: 919-930 (1965)
- 76 Poser C.M.
Demyelination in the central nervous system in chronic alcoholism: (central pontine myelinolysis and Marchiafava-Bignami's Disease)
Ann. N.Y. Acad. Sci. 215: 373-381 (1973)
- 77 Powers J.M., Mc Keever P.E.
Central pontine myelinolysis
An ultrastructural and elemental study
J. Neurol. Sci. 29: 65-81 (1976)
- 78 Raimondi E.C.
Mielinolisis pontina central
Medicina (Buenos Aires) 43: 67-72 (1983)
- 79 Regardera J.F., Enriquez R., Morales M., Gutiérrez M., De Lorenzo A., Cambrónero J.A.
Asociación de la enfermedad de Marchiafava Bignami con la mielinólisis centropontina y la esclerosis laminar de Morel:
presentación de un caso
Med. Clin. (Barc.) 82: 117-120 (1984)

- 80 Remmele W.
Alkoholschäden
Springer-Verlag Band 4
129-136 (1984)
- 81 Reuck de J., Vander Eecken H.,
Thiery E., Crevits L.
Central pontine myelinolysis and its arterial blood
supply
Acta Neurol. et Psychiatrica Belgica 75: 193-205
(1975)
- 82 Rosenbloom S., Buchholz D.,
Kumar A.J., Kaplan R.A.,
Moses, H. III, Rosenbaum A.E.
Evolution of central pontine myelinolysis on CT
Amer. J. Neurol. 5 (1): 110-112 (1984)
- 83 Rosman N.P., Kakulas B.A.,
Richardson E.P.Jr.
Central pontine myelinolysis in a child with
leukemia
Arch. Neurol. 14: 273-280 (1966)
- 84 Schneck S.A.
Central pontine myelinolysis in: Minckler J. (Ed)
Pathology of the nervous system
Vol 1 Mc Graw-Hill N.Y., Toronto, Sydney, London
859-961 (1968)
- 85 Schroth G.
Clinical and CT confirmed recovery from central
pontine myelinolysis
Neuroradiology 26: 149-151 (1984)
- 86 Seitelberger F., Gross H.
Zur organischen Hirnschädigung des Alkoholkranken
(zentrale pontine Myelinolyse)
Wiener Med. Akademie 109-138 (1969)
- 87 Seitelberger F., Jonasch G.
Zentrale pontine Myelinolyse nach Schädeltrauma
Dtsch. Z. Nervenheilkunde 197: 28-41 (1970)
- 88 Seitelberger F.
Zentrale pontine Myelinolyse
Schweizer Archiv f. Neurol., Neurochir. Psychiatr.
112: 285-297 (1973)

- 89 Sherins R.J., Verity M.A.
Central pontine myelinolysis associated with acute
haemorrhagic pancreatitis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 31: 583-588 (1968)
- 90 Shiraki H., Itzuka R.,
Seitelberger F.
Six Autopsy cases with central pontine myelinolysis
Adv. Neurol. Sci. (Tokyo) 8: 114-117 (1964)
- 91 Shurtliff L.F., Ajax E.T.,
Englert E.Jr., D'Agostino A.N.
Central pontine myelinolysis and cirrhosis of the
liver: a report of 4 cases
Am. J. Clin. Path. 46: 239-244 (1966)
- 92 Sima A., Bradvik B.
Central pontine myelinolysis: a case report
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 84: 73-78 (1976)
- 93 Stam J., van Oers M.H.J.,
Verbeeten B.Jr.
Recovery after central pontine myelinolysis
J. Neurol. 231 (1): 52-53 (1984)
- 94 Sterns R.H., Riggs J.E.,
Schochet S.S.
Osmotic demyelination syndrome following correction
of hyponatremia
New Engl. J. Med. 314: 1535-1542 (1986)
- 95 Stochdorph O.
persönliche Mitteilung (1986)
- 96 Stockard J.J., Rossiter V.S.,
Wiederholt W., Kobayashi R.M.
Brainstem auditory-evoked responses in suspected
central pontine myelinolysis
Arch. Neurol. 33: 726-728 (1976)
- 97 Sztencel J., Baleriaaux D.,
Borenstein S., Brunko E.,
Zegers de Beyl D.
Central pontine myelinolysis:
correlation between CT and electrophysiological data
Amer. J. Neuroradiol. 4 (3): 529-530 (1983)
- 98 Telfer R.B., Miller E.M.
Central pontine myelinolysis following hyponatremia,
demonstrated by computerized tomography
Ann. Neurol. 6: 455-456 (1979)

- 99 Thomas L.A., Robin A.M.,
Verity S. et al.
Computerized tomography in central pontine myelinolysis
Neurology (Minneap.) 29: 1527-1530 (1979)
- 100 Thompson D.S., Hutton J.T.,
Stears J.C., Sung J.H.,
Norenberg M.D.
Computerized tomography in the diagnosis of central and extrapontine myelinolysis
Arch. Neurol. 38: 243-246 (1981)
- 101 Tomlinson B.E., Pierides A.M.,
Bradley W.G.
Central pontine myelinolysis: two cases with associated electrolyte disturbances
Quart. J. Med. New Series 179: 373-386 (1976)
- 102 Torvic A., Lindboe C.F.,
Rodge S.
Brain lesions in alcoholics. A neuro-pathological study with clinical correlations
J. Neurol. Sci. 56: 223-248 (1982)
- 103 Valsamis M.P., Peress N.S.,
Wright L.D.
Central pontine myelinolysis in childhood
Arch. Neurol. 25: 307-312 (1971)
- 104 Victor M., Adams R.D.,
Mancall E.L.
A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients
Arch. Neurol. Chicago 1: 579-688 (1959)
- 105 Victor M., Adams R.D.,
Cole M.
The acquired (Non-Wilsonian) type of chronic hepato-cerebellar degeneration
Medicine (Baltimore) 44: 345-396 (1965)
- 106 Victor M., Adams R.D.,
Collins S.H.
The Wernicke-Korsakoff-Syndrome
Davis, Philadelphia 142-144 (1971)

- 107 Victor M., Laureno R.
Neurologic complications of alcohol abuse:
epidemiologic aspects
Advances in Neurology vol 19 Neuroepidemiology,
edited by Schoenberg B.S. N.Y.,
Raven Press 597-610 (1978)
- 108 Vogel F.S.
Conundrum of central pontine myelinolysis
Ann. Part 1: 29-39 (1978)
- 109 Warren S.E., Mitras J.A. II,
Swerdlin A.H.
Hypernatremia in hepatic failure
Jama 243: 1257-1260 (1980)
- 110 Werder M., Ruppert R.K.,
Bajc O., Truninger B.
Zentrale pontine Myelinolyse und Schwartz-Bartter-
Syndrom
Schweiz. Med. Wochenschr. 112 (21): 765-769 (1982)
- 111 Wiederholt W.C., Kobayashi R.M., Stockard J.J.,
Rossiter V.S.
Central pontine myelinolysis
A clinical reappraisal
Arch. Neurol. 34: 220-223 (1977)
- 112 Wildi E.
Contribution à l'anatomico-clinique de la
myélinolyse du pont
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochirurgie, Psychiatrie
112: 271-284 (1973)
- 113 Wilske J., Henn R.
Zentrale pontine Myelinolyse -
Ursache unklarer Todesfälle
aus: Barz J. et al (ed.)
Fortschritte der Rechtsmedizin
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, N.Y. 123-128
(1983)
- 114 Witt De L.D., Buonanno F.S.,
Kistler J.P., Zeffiro T.,
De La Paz R.L., Brady T.J.,
Rosen B.R., Pykett I.L.
Central pontine myelinolysis.
Demonstration by nuclear magnetic resonance
Neurology (Minneap.) 34: 570-576 (1984)

- 115 Wright D.G., Laureno R.,
Victor M.
Pontine and extrapontine myelinolysis
Brain 102: 361-385 (1979)
- 116 Yeow Y.K., Tija T.L.
Central pontine myelinolysis with computerized
tomography confirmation: a case report
Singapore Med. J. 25: 57-59 (1984)
- 117 Yufe R.S., Hyde M.L.,
Terbrugge K.
Auditory evoked responses and computerized tomogra-
phy in central pontine myelinolysis
Can. J. Neurol. Sci. 7: 297-300 (1980)
- 118 Zegers de Beyl D., Flament-
Durand J., Borenstein S., Brunko E.
Ocular bobbing and myoclonus in central pontine
myelinolysis
J. Neurol. Neuro. Psychiat. 46: 564-565 (1983)
- 119 Zegers de Beyl D.
CT follow-up in central pontine myelinolysis
(Letter) Neurology (Minneap.) 35: 444 (1985)
- 120 Zwick D., Friede R.L.,
Roessmann U.
Central spinal myelinolysis
Neurology (Minneap.) 35: 891-893 (1985)

Nachtrag

- 121 Berlitz P.
Die zentrale pontine Myelinolyse
Nervenarzt 57: 624-633 (1986)
- 122 Haan J., Deppe A.
Zentrale pontine Myelinolyse bei Alkoholismus
Klinik, Neurophysiologie, Computertomographie und
Kernspintomographie bei einem Patienten der über-
lebte
Nervenarzt 57: 609-612 (1986)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Spann danke ich für die großzügige Bereitschaft, meine Doktorarbeit am rechtsmedizinischen Institut der LMU/München erstellen zu dürfen.

Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. H. Bratzke, der mir mit seiner unermüdlichen Ausdauer, Umsicht und Erfahrung bei der Abfassung der Arbeit immer zur Seite stand, sehr zu Dank verpflichtet.

Auch möchte ich mich bei den Herren Professoren Dr. P. Mehraein und Dr. O. Stochdorph für die hilfsbereite wie auch freundliche Beratung bedanken.

Ein herzliches Dankeschön gilt nicht zuletzt Frau Schmitt für ihre lebenswürdige und tatkräftige Unterstützung bei der histologischen Aufarbeitung.

LebenslaufPERSONALIEN:

Name: Neumann
 Vornamen: Karin, Isolde, Ruth
 Geburtsdatum: 24.06.1957
 Geburtsort: Neumarkt - St. Veit
 Eltern: Dr. med. vet. Helmut Neumann,
 Martha Neumann, geb. Fuchs
 Familienstand: ledig

SCHULBILDUNG:

1963 - 1967 Volksschule, Neumarkt - St. Veit
 1967 - 1972 neuspr. Gymnasium der Englischen
 Fräulein, Altötting
 1972 - 1976 königl. bayr. Max-Joseph-Stift, Mün-
 chen, neuspr. Gymnasium
 25.06.76 Allgemeine Hochschulreife

BERUFLICHE AUSBILDUNG:

1976 - 1978 Walner-Schule, München, Ausbildung zur
 medizinisch-technischen Laboratoriums-
 assistentin
 7.08.1978 Abschlußexamen
 WS 78 - WS 79 Studium der Sprachwissenschaften/Uni-
 versité de Paris-Sorbonne (Paris 4)
 WS 79 Studium der Medizin/Faculté de Médi-
 cine Broussais-Hotel-Dieu/Paris 6
 4.80 - 11.81 als MTA im Kinder-Herzkatheter-Labor,
 Prof. Dr. Bühlmeier, Herzzentrum/Mün-
 chen
 WS 81 - WS 87 Studium der Humanmedizin, Ludwig-
 Maximilians-Universität/München
 17.08.1983 Physikum
 30.08.1984 1. Staatsexamen
 22.08.1986 2. Staatsexamen
 28.10.1987 3. Staatsexamen

